



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

INTOXICAÇÕES POR ANALGÉSICOS E QUAL O PAPEL DO FARMACÊUTICO NA PREVENÇÃO DESTAS

Trabalho submetido por
Maria Inês Martins Silva
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

novembro de 2017



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

INTOXICAÇÕES POR ANALGÉSICOS E QUAL O PAPEL DO FARMACÊUTICO NA PREVENÇÃO DESTAS

Trabalho submetido por
Maria Inês Martins Silva
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Prof. Doutor Álvaro Lopes

novembro de 2017

Agradecimentos

Ao longo deste percurso académico, sempre tive a sorte de contar com o apoio e encorajamento da minha família e amigos. A realização desta monografia tornou-se possível através de importantes apoios e incentivos. Neste contexto, deixo aqui o meu sincero obrigado aos que participaram de forma direta ou indiretamente na concretização desta.

Ao professor Doutor Álvaro Lopes, orientador desta monografia, agradeço a simpatia por aceitado este tema, pela sua instrução, partilha de conhecimento, disponibilidade e pela sua ajuda crítica que foi fundamental no desenvolvimento deste trabalho.

Às minhas amigas e colegas de curso, que para sempre recordarei delas com muito amor e carinho, Filipa Romão, Sílvia Dias, Inês Jorge, Marta Fernandes, Bárbara Oliveira, Jéssica Verdasca e Andreia Figueiredo que me proporcionaram histórias e aventuras inesquecíveis ao longo destes últimos 5 anos. Pela sua presença nos momentos bons e menos bons da minha vida académica e sei que poderei sempre contar com o seu apoio e amizade no futuro.

Aos meus fiéis amigos de longa data, Andreia Crespo, Ana Fernandes, Miguel Sousa, Vladimir Ulyanoskyy, Cláudia Ferreira, Zé Jorge e Tânia Vital pela vossa ajuda, apoio e conforto que me têm proporcionado durante estes anos de amizade, muito obrigada por estarem sempre presentes.

Gostaria de agradecer ao CIAV e ao CIM pela sua simpatia, atenção e disponibilidade. Fizeram os possíveis para o fornecimento de informações indispensáveis ao desenvolvimento desta monografia.

Por último e especialmente, estou inteiramente grata às pessoas mais importantes da minha vida **mãe, pai e irmã** que estiverem sempre presentes neste percurso e me possibilitaram a realização de mais um sonho. Obrigada pelo vosso apoio e carinho, sem vocês nada disto seria possível!

Se cheguei aqui, foi por vocês!

Resumo

Mundialmente, as intoxicações humanas tornaram-se num grave problema de saúde pública, responsáveis por uma morbilidade e mortalidade significativa assim como por um aumento das despesas de cuidados de saúde. Dada a sua importância é indispensável avaliar, gerir e prevenir os riscos por elas causados. É neste contexto, que o Centro de Informação Antivenenos (CIAV), centro médico português especializado em toxicologia e acessível 24h por dia, presta informação e orientação necessária para uma abordagem correta e eficaz perante uma intoxicação.

Um diagnóstico atempado e a correta abordagem ao intoxicado são atos fundamentais na terapêutica a administrar, na redução da morbilidade e no prognóstico favorável ao doente. A partir das informações adquiridas da interação com o doente torna-se possível proceder à caracterização da intoxicação tendo em vista fatores como a idade do intoxicado, a etiologia da intoxicação, via de administração, local de exposição e, principalmente o agente tóxico envolvido. Dos agentes tóxicos destacam-se os medicamentos, particularmente os analgésicos, responsáveis pela diminuição das complicações da dor, melhoria da qualidade de vida e mobilidade, prevenindo hospitalizações. O ácido acetilsalicílico, o ibuprofeno e o paracetamol são os analgésicos não sujeitos a receita médica com maior consumo pelos portugueses. Devido ao seu fácil acesso são consideradas as substâncias prioritárias nestas intoxicações pelo seu impacto na saúde humana.

Dada a relevância desta temática, o principal objetivo deste trabalho será evidenciar as intoxicações ocorridas por analgésicos não sujeitos a receita médica, especificamente dos mais consumidos pelos portugueses, dar a conhecer a sua incidência em Portugal e qual o contributo do farmacêutico na prevenção destas.

Palavras-chave: Intoxicações, Analgésicos, Portugal, Farmacêutico.

Abstract:

Currently, human poisoning has become a serious public health problem worldwide, accounting for a significant morbidity and mortality, as well, as the increase of the health care expenses. Given their significant impact and importance, it is indispensable to evaluate, manage and prevent the inherent risks they cause. Thus, the Centro de Informação Antivenenos (CIAV), a Portuguese medical centre specialized in toxicology, accessible 24 hours per day, provides the information and guidance necessary for a correct and an effective approach to intoxication.

An early diagnosis and the use of a correct approach to the intoxicated person are vital in the choice of the therapy to be administered, in reducing morbidity and in obtaining favourable prognosis to the patient. From the information acquired from the interaction with the patient it is possible to characterize the intoxication, considering factors, such as, age of intoxicated, aetiology of the intoxication, route of administration, place of exposure and, especially, the toxic agent involved. From the possible toxic agents, we highlight drugs, particularly analgesics, responsible for reducing pain complications, improving quality of life and mobility, and preventing hospitalizations. Acetylsalicylic acid, ibuprofen and paracetamol are the non-prescription painkillers with the highest consumption by the Portuguese population. Due to their easy access, they are considered the priority substances in these intoxications owing to their impact on human health.

Given the relevance of this subject, the main objective of this work will be to highlight the poisonings of non-prescription painkillers, specifically those most commonly consumed by the Portuguese population, to inform about their incidence and the role of the precautionary action of the pharmacist in their prevention.

Key words: Intoxications, Analgesics, Portugal, Pharmacist.

Índice Geral

| | |
|--|----------|
| Índice de Figuras | 7 |
| Lista de Abreviaturas..... | 9 |
| 1. Introdução..... | 11 |
| 1.1. Toxicologia- conceitos e história..... | 11 |
| 1.2. Toxicologia clínica e intoxicações..... | 13 |
| 1.3. Diagnóstico de intoxicações e abordagem ao doente intoxicado..... | 15 |
| 1.4. Tratamento e controlo da intoxicação..... | 16 |
| 1.4.1. Estabilização clínica do doente..... | 16 |
| 1.4.2. Avaliação clínica..... | 17 |
| 1.4.3. Prevenção da absorção do agente tóxico | 18 |
| 1.4.4. Promoção da eliminação | 19 |
| 1.4.5. Administração de antídotos | 20 |
| 1.4.6. Medidas de suporte, monitorização e seguimento do doente | 20 |
| 2. Caracterização das intoxicações | 21 |
| 2.1. Idade do intoxicado..... | 21 |
| 2.2. Etiologia da intoxicação..... | 22 |
| 2.3. Via de administração | 22 |
| 2.4. Local de exposição..... | 23 |
| 2.5. Agentes tóxicos..... | 24 |
| 3. Intoxicações medicamentosas..... | 27 |
| 3.1. Intoxicação por analgésicos | 28 |
| 3.2. Analgésicos mais consumidos em Portugal..... | 29 |
| 4. Ácido acetilsalicílico | 33 |
| 4.1. Farmacologia | 33 |
| 4.2. Posologia..... | 36 |
| 4.3. Toxicidade | 36 |
| 4.3.1. Mecanismo de toxicidade | 36 |
| 4.3.2. Manifestações clínicas de toxicidade..... | 37 |
| 4.3.3. Gravidade das intoxicações..... | 38 |
| 4.4. Tratamento | 39 |
| 5. Ibuprofeno | 41 |

| | | |
|--------|--|----|
| 5.1. | Farmacologia | 41 |
| 5.2. | Posologia..... | 43 |
| 5.3. | Toxicidade | 43 |
| 5.3.1. | Mecanismo de toxicidade | 43 |
| 5.3.2. | Avaliação da intoxicação | 45 |
| 5.4. | Tratamento | 45 |
| 6. | Paracetamol | 47 |
| 6.1. | Farmacologia | 47 |
| 6.2. | Posologia..... | 53 |
| 6.3. | Toxicidade | 54 |
| 6.3.1. | Mecanismo de toxicidade | 54 |
| 6.3.2. | Manifestações clínicas de toxicidade..... | 55 |
| 6.4. | Tratamento:..... | 55 |
| 7. | Centros de Informação Anti-Venenos | 59 |
| 8. | Epidemiologia das intoxicações em Portugal..... | 61 |
| 9. | Papel do farmacêutico na prevenção das intoxicações..... | 69 |
| 10. | Conclusão..... | 73 |
| 11. | Bibliografia: | 75 |
| 12. | Anexos | |

Índice de Figuras

| | |
|--|----|
| Figura 1 Medicamentos responsáveis pelas intoxicações de 2016..... | 27 |
| Figura 2 Síntese de prostanóides | 35 |
| Figura 3 Inibição da síntese de PGs pelo paracetamol | 49 |
| Figura 4 Metabolismo do paracetamol, vias de metabolização e metabolitos hepatotóxicos. GSH, glutathiona | 53 |
| Figura 5 Representação do nomograma de Rumack-Matthew, incluído outras adaptações..... | 57 |
| Figura 6 Diretório mundial de centros de antivenenos em 31 de agosto de 2016..... | 60 |
| Figura 7 Evolução anual do número de consultas em Portugal (2010 -2016)..... | 61 |
| Figura 8 Distribuição das intoxicações por faixa etária e por género em 2016 | 62 |
| Figura 9 Circunstâncias das intoxicações em Espanha e em Portugal em 2015 | 64 |
| Figura 10 Circunstâncias das intoxicações por faixas etárias em 2015 e 2016,..... | 64 |
| Figura 11 Agentes das intoxicações em Portugal em 2016..... | 65 |
| Figura 12 Distribuição das intoxicações por medicamentos em Portugal em 2015..... | 66 |

Índice de Tabelas

| | |
|--|----|
| Tabela 1 Principais características clínicas de Síndromes tóxicas..... | 15 |
| Tabela 2 Classificação da intoxicação de acordo com a concentração sérica de salicilato e manifestações clínicas correspondentes..... | 39 |
| Tabela 3 Posologia do ibuprofeno em crianças | 43 |
| Tabela 4 Dose habitual dependente do peso corporal e da idade da criança..... | 53 |
| Tabela 5 Dados recolhidos das intoxicações pelos 3 analgésicos eleitos pelo CIAV no ano 2016 | 68 |

Lista de Abreviaturas

AA-Ácido Araquidónico

AAPCC-American Association of
Poison Control Centers

AAS-Ácido Acetilsalicílico

ABC- Airway, Breathing, Circulation

AIES-Anti-Inflamatórios Esteróides

AINES-Anti-Inflamatórios Não
Esteróides

AM404-N-araquidonoifenalamina

AR-Artrite Reumatóide

ARS lvt-Administração Regional de
Saúde de Lisboa e Vale do Tejo

AVC-Acidente Vascular Cerebral

CAS-Chemical Abstracts Service

CB1-Receptor Canabinóide 1

CIAV-Centro de Informação
AntiVenenos

CODU- Centro de Orientação de
Doentes Urgente

COX-Enzima ciclooxygenase

CYPYSO-Enzima do citocromo P

DCI-Denominação Comum
Internacional

DDD-Dose Diária Definida

EEG- Electroencefalograma

EPNC-Edema Pulmonar não
Cardiogénico

ETAR-Estações de Tratamentos de
Águas residuais

EUA-Estados Unidos da América

FCT-Faculdade de Ciências e
Tecnologias

GSH-Glutathione

HD-Hemodiálise

INE-Instituto Nacional de Estatística

INEM-Instituto Nacional de
Emergência Médica

INFARMED I.P.-Autoridade Nacional
do Medicamento e Produtos de Saúde

INR-Razão Normalizada Internacional

IPCS-Programa Internacional de
Segurança Química

iv -intravenoso

NAC- N-Acetilcisteína

NAQI- N-acetil-p-
aminobenzoquinonimina

NMDA-N-metil-D-aspartato

NO-Monóxido de Azoto

NPDS- National Poison Data System

OCT-Over the Counter

OMS-Organização Mundial de Saúde

PA- Pressão Arterial

PG-Prostaglandina

QALY-anos de vida ajustados por
incapacidade

RADARS-Researched Abuse
,Diversion and Addiction-Related
Surveillance

ROS-Espécies reativas do oxigénio

SNC-Sistema Nervoso Central

SNS-Sistema Nacional de Saúde

T $\frac{1}{2}$ - Semi-vida de eliminação

TFG- Taxa de Filtração Glomerular

TRPV1-Ativador do Receptor
Carabinóide

1. Introdução

1.1. Toxicologia- conceitos e história

A toxicologia é a ciência que estuda as substâncias químicas, normalmente não presentes nos organismos vivos, que apresentam efeitos adversos. É uma área que analisa os efeitos provocados pelos agentes químicos e físicos, a partir do conhecimento e técnica de várias ciências, como por exemplo: a Bioquímica, Fisiologia e a Farmacologia. Para além desta análise de efeitos, a toxicologia também se aplica à avaliação de risco químico e da segurança (Klaassen & Watkins III, 2012; Roberts, James, & Williams, 2015).

Já na Idade da Pedra, o ser humano conseguia reconhecer quais os animais e plantas perigosas para a sua saúde, ainda assim, habitava num mundo repleto de ameaças (Reichl & Ritter, 2011). Das primeiras evidências toxicológicas, encontra-se o trabalho do imperador chinês, *Shen Nung*, por volta dos 5000 a.C., que consistia numa farmacopeia de 365 ervas. Farmacopeia, que dividia as ervas em três categorias de acordo com a natureza dos seus efeitos no ser humano, sendo reconhecida por “*Herbário Clássico do Agricultor Divino*” (Azevedo, 2010). *Shen Nung* foi, portanto, responsável pelo conhecimento relevante de ervas medicinais ao povo chinês. O *Papiro de Ebers*, do Antigo Egito, datado a 1500 a.C, é considerado um dos documentos mais antigos que contém informações relativas ao organismo humano, ao sistema circulatório e sobre compostos tóxicos de origem vegetal, animal e mineral. Os efeitos tóxicos da planta de *açafrão*, do veneno da *cicuta* e do *acónito* são exemplos de venenos referidos neste documento (Azevedo, 2010).

Da Grécia Antiga, destaca-se a *cicuta*, conhecida também por veneno do Estado, por ter sido utilizada como arma de execução do filósofo *Sócrates*, como também da rainha egípcia, *Cleópatra* (Azevedo, 2010).

Reza a lenda do Rei romano *Mitridates VI*, que devido ao medo de ser raptado e envenenado pelos seus inimigos, ingeria diariamente uma mistura de substâncias tóxicas com o intuito de ganhar imunidade. Desta lenda, ficou reconhecido o termo “*Mithridatic*”, como O Antídoto (Azevedo, 2010; Klaassen & Watkins III, 2012).

No Renascimento, destacou-se um dos nomes mais ilustres da história da Toxicologia, sem dúvida, o do suíço *Paracelsus* (1498-1541). Pseudônimo de *Phillipus*

Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim, que ficou conhecido não só por pressupor que a “*diferença entre o que cura e o que envenena é a dose*”, tendo relacionado ainda a toxicologia com a medicina (Azevedo, 2010).

Até ao século XVIII, o uso de venenos era restrito à Nobreza. Desde então, a sua utilização expandiu-se para todas as outras classes sociais. A partir do século XIX, a Era Industrial, a toxicologia é vista como uma ciência moderna pelo desenvolvimento da indústria química (Azevedo, 2010).

Ao longo do tempo, a Toxicologia foi explorando, no sentido da descoberta, métodos que compreendessem as substâncias que nos rodeiam, como nos poderíamos proteger dos seus perigos e usufruir dos seus benefícios, confirmando assim, a importância desta ciência, quer nos processos mórbidos, quer nas respostas fisiológicas, como capacidade biológica de resistência aos efeitos das substâncias tóxicas.

Hoje, a prática e dedicação nos diversos ramos da toxicologia é realizada por centenas de profissionais, organizações científicas e governamentais (Klaassen & Watkins III, 2012). A necessidade do conhecimento de dados toxicológicos de todos os compostos, sintetizados até aos dias de hoje, é reconhecida pela *Chemical Abstracts Service* (CAS), pelo aumento exponencial de substâncias químicas identificadas. Atualmente existem mais de 130 milhões de compostos químicos orgânicos e inorgânicos únicos (“CAS, Chemical Abstracts Service,” 2017).

Estabelecida a importância do conhecimento de dados toxicológicos, esta monografia tem como principal objetivo evidenciar as intoxicações ocorridas por analgésicos não sujeitos a receita médica, dar a conhecer a sua incidência em Portugal e como o farmacêutico poderá intervir na prevenção destas.

1.2. Toxicologia clínica e intoxicações

Das diferentes áreas da toxicologia destaca-se a toxicologia clínica, um ramo direcionado para a investigação e diagnóstico de intoxicações por exposição perigosa a uma ou mais substâncias tóxicas. A sua importância está relacionada com a frequência de intoxicações que necessitam de avaliação médica, com os efeitos que elas provocam nos doentes bem como o impacto dos agentes químicos no ambiente e na saúde pública. Daí ser um ramo que necessita de um conhecimento consistente e da contribuição de clínicos experientes em toxicologia (Thomas, 2012).

Segundo Vale & Bradberry (2015), uma intoxicação é designada pela absorção sistémica de uma ou mais substâncias tóxicas, dependente da quantidade e frequência de administração, necessária para que ocorra efeitos tóxicos no organismo. De acordo com as propriedades químicas, segundo a dose e duração de exposição do organismo ao composto químico, ir-se-ão desenvolver-se diferentes respostas no mesmo. A maioria destas respostas correspondem à adaptação do organismo à carga química e exposição da substância ativa. Por outro lado, se esta provocar *stress* celular, originando metabolitos reativos, a resposta desencadeada será para superar o desafio químico associado ao *stress* (Boelsterli, 2003). Sob outra perspectiva, uma resposta tóxica resulta quando a exposição ao agente ultrapassa o seu limiar quantitativo ou quando se prolonga durante um período de tempo (Boelsterli, 2003).

Dentro desta secção, é indispensável diferenciar reações adversas medicamentosas de toxicidade. As reações adversas medicamentosas (RAM) são reações indesejáveis e não intencionais associadas a um medicamento, em doses terapêuticas. A estas reações podem estar associadas as reações idiossincráticas, dependentes não só dos medicamentos como das características individuais do doente, incluindo polimorfismos ou a presença de doenças, que o tornem mais susceptível (Brunton, Chabner, & Knollmann, 2011).

Relativamente à toxicidade, esta refere-se à resposta tóxica do organismo proveniente de uma elevada exposição ao agente tóxico (Boelsterli, 2003). Assim, é possível afirmar que praticamente, em quantidades suficientes, todas as substâncias químicas podem ser prejudiciais e até induzirem morte celular (Klaassen & Watkins III, 2012). Contudo, nem sempre a letalidade da substância química, expressa pela dose

letal (DL_{50}), é representada no espectro de toxicidade associado a exposição a esta (Klaassen & Watkins III, 2012).

Quando referimos o termo de intoxicação, normalmente, associamos a episódios agudos, porém, pode apresentar características consequentes de exposições prolongadas (Vale & Bradberry, 2015). A nível da exposição ao agente tóxico, diferencia-se a intoxicação aguda da intoxicação crónica. A intoxicação aguda é desencadeada por uma única exposição (ou múltipla até 24h) ao agente conduzindo a manifestações imediatas dos sintomas. Ao passo que, na crónica é necessário exposições repetidas para que se manifestem os sintomas (Vale & Bradberry, 2015). Relativamente à relação dose-resposta, este conceito está diretamente relacionado com a causalidade que existe entre a dose ou as doses da substância e o nível de resposta do organismo, ou seja, a relação causal entre a quantidade do composto e o efeito sofrido pelo organismo exposto (Maxwell, 2016). A resposta tóxica é dependente da quantidade de agente químico a que é exposto, das suas propriedades químicas e físicas, e da susceptibilidade do sistema biológico ao agente (Klaassen & Watkins III, 2012).

Mundialmente, as intoxicações continuam a constituir uma fonte significativa de morbilidade e mortalidade, assim como um aumento nas despesas de cuidados de saúde. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2012, a nível mundial cerca de 193 460 pessoas morreram por intoxicação não intencional. A este número de mortes estão associadas diversas causas, sendo as mais comuns: os pesticidas, produtos químicos domésticos, monóxido de carbono e os medicamentos. As intoxicações acidentais são responsáveis pela perda de mais de 10,4 milhões de anos de vida saudável, embora cerca de um milhão de pessoas morra a cada ano por suicídio, onde os produtos químicos são a principal fonte dessas intoxicações intencionais (“WHO | Poisoning Prevention and Management,” 2016).

Em Portugal, no ano de 2015, o Instituto Nacional de Estatística (INE) registou um total de 66 óbitos por envenenamento acidental, causa esta que representa cerca de 0,1% da mortalidade do país. Destes 66 óbitos, 47 correspondiam ao sexo masculino e, os restantes, 19 ao sexo feminino. Neste mesmo ano, a taxa bruta de mortalidade correspondente ao envenenamento acidental, foi de 0,6 óbitos por 100 000 habitantes em todo o país. Quanto ao número de anos potenciais de vida perdidos, no ano de 2015, foi de 1 048 anos, tendo sido observado um maior valor na região de Lisboa, seguindo-

se o Porto. Comprovando a variabilidade existente entre regiões geográficas (Instituto Nacional de Estatística, 2017).

1.3. Diagnóstico de intoxicações e abordagem ao doente intoxicado

O diagnóstico de intoxicação deve ser realizado, especialmente, em doentes que apresentem alterações de comportamento e do estado mental, suspeitos de ingestão de substâncias tóxicas. Este diagnóstico realizado em meios hospitalares por profissionais de saúde qualificados baseia-se na história clínica do doente, no exame físico e das análises laboratoriais realizadas no mesmo (Klassen, 2013), devendo ser efetuada uma triagem inicial de modo a interferir assim que necessário na estabilização dos parâmetros vitais do doente. É então, observado o comportamento e os sinais vitais, devendo a história clínica do intoxicado é registada, se possível. Caso não seja possível adquirir estas informações pelo próprio, devido à alteração do estado de consciência e à concentração afetada, poder-se-á recorrer ao conhecimento dos seus familiares ou amigos próximos (Donroe & Tetrault, 2017).

O exame físico consiste na avaliação dos sinais vitais, do estado mental, no exame pupilar, na medição da glucose e na oximetria (Tabela 1).

| | Pressão sanguínea | Pulso | T ^a | Pupilas | Respiração | Abdómen | Neurológico |
|---------------------------|------------------------|-------|----------------|----------|-------------------|--------------------|------------------------|
| Simpaticomiméticos | ↑ | ↑ | Peq. ↑ | Midríase | Sem variação | Sem variação | ↑ Reflexos |
| Anticolinérgicos | Peq. ↑ | ↑ | ↑ | Midríase | Sem variação | ↓ Sons intestinais | Estado Mental Alterado |
| Colinérgicos | Sem variação ou Peq. ↑ | ↓ | Sem variação | Miose | ↑ Sons brônquicos | ↑ Sons intestinais | Estado Mental Alterado |
| Opióides | ↓ | ↓ | ↓ | Miose | Sem variação | ↓ Sons intestinais | ↓ Nível de consciência |

Tabela 1 Principais características clínicas de Síndromes tóxicas, adaptado de (Klassen, 2013).

De acordo com a 5^a edição do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)*, existem 4 critérios essenciais no diagnóstico de intoxicação:

1. “Ingestão recente de uma substância;
2. Comportamentos clinicamente problemáticos ou alterações psicológicas que se desenvolvem durante ou logo após o uso da substância;
3. Síndromes específicas de intoxicação de substâncias;
4. Sintomas não associados a outras condições médicas nem a outros transtornos mentais, incluindo intoxicação com outro agente” (American Psychiatric Association, 2013).

1.4. Tratamento e controlo da intoxicação

Na presença de uma intoxicação, num serviço de urgência ou unidade de cuidados intensivos (UCI), o tratamento do doente intoxicado divide-se em 6 etapas:

1. Estabilização clínica do doente;
2. Avaliação clínica;
3. Prevenção da absorção do agente tóxico;
4. Promoção da eliminação;
5. Administração de antídotos (se disponível);
6. Medidas de suporte, monitorização e seguimento do doente (Klassen, 2013).

1.4.1. Estabilização clínica do doente

A estabilização clínica do doente é a primeira prioridade no tratamento da intoxicação e abrange a verificação dos sinais vitais. Esta é realizada pelo procedimento ABC (*Airway, Breathing, Circulation*), que consiste na avaliação da respiração e da circulação, em termos de ventilação e oxigenação eficaz, medição da pressão arterial (PA) e perfusão dos órgãos vitais (Infarmed, 2006; Klassen, 2013).

Poderá ocorrer obstrução parcial das vias aéreas, pela presença de respiração ruidosa e esforçada, ou obstrução completa pela ausência de respiração apesar do esforço. Da obstrução das vias áreas pode resultar estados de inconsciência ou até levar

à paragem cardíaca. De maneira a reverter estas condições é recomendável a aspiração das vias aéreas, com equipamento adequado, e reanimação cardiorrespiratória, em casos de inconsciência. A avaliação da função respiratória deve ser feita através de uma auscultação pulmonar e pela aplicação de oxímetro de pulso. Caso ocorra broncoespasmo, este é tratado com inalações de broncodilatadores. Quando a função respiratória quando é afetada, é essencial proceder-se à oxigenoterapia, o mais rápido possível (Thim, Krarup, Grove, Rohde, & Lofgren, 2012). No que diz respeito aos problemas circulatórios, estes podem manifestar-se através da pele, através dos seguintes sinais: alterações na cor da pele, sudorese e alteração de consciência. A auscultação cardíaca, realização de Electrocardiograma (ECG) e medição da PA devem ser realizados, o mais rápido possível, para uma análise cardiovascular. Em casos de hipovolémia é aconselhável colocar o doente em posição supina e elevar as suas pernas, devendo-lhe ser administrada uma solução salina intravenosa (Thim et al., 2012).

Se estes procedimentos forem bem executados entre todos os profissionais de saúde, poder-se-á economizar-se tempo, melhorar o desempenho da equipa e tomar a decisão mais adequada quanto ao tratamento (Thim et al., 2012).

1.4.2. Avaliação clínica

Nesta etapa estão incluídos os registos da história clínica obtidas através do próprio doente ou pelos seus familiares, reunindo-se a esta a avaliação física e análises laboratoriais e radiológicas.

Relativamente à história clínica, o médico deverá interrogar o doente ou familiar sobre a substância ou produto tóxico que ingeriu, quantidade que ingeriu, há quanto tempo, qual a via de administração, qual o motivo da intoxicação, se tem doenças crónicas ou outras condições especiais revelantes para o seu processo. De referir, que quanto mais informação for recolhida, mais adequada será a decisão a tomar acerca do tratamento a administrar (Félix, 2007; Klassen, 2013).

Em termos laboratoriais, são realizados hemogramas e análises bioquímicas de modo a obter uma abordagem geral. No entanto, deve-se ter em conta a gasimetria do sangue, a osmolalidade, o equilíbrio electrolítico, a creatinina sérica e as alterações a nível aniónico. Dentro destes exames laboratoriais, é possível a identificação do agente tóxico através da pesquisa de metabolitos tóxicos de amostras biológicas de sangue e/ou

urina, o que permite posteriormente uma decisão sobre o tratamento a realizar (Félix, 2007; Klassen, 2013). A vantagem dos exames radiológicos é relativamente limitada, devido à falta de radiopacidade das formas orais (Thim et al., 2012).

Dentro desta etapa, os exames: físico, laboratorial e radiológico colaboram com as fases iniciais do diagnóstico da intoxicação, contudo, a avaliação radiológica torna-se mais útil para a deteção e monitorização de patologias induzidas por agentes tóxicos. Esta etapa representa, então, uma importância crítica na terapêutica do doente intoxicado (Klassen, 2013).

1.4.3. Prevenção da absorção do agente tóxico

Perante as primeiras fases de tratamento do intoxicado, a prevenção da absorção do agente tóxico torna-se possível e tem como finalidade reduzir a quantidade de substâncias químicas que atingem a circulação sistémica. Assim, torna-se fundamental conhecer a via de contacto que o doente teve perante o agente tóxico, de modo a adoptar medidas de desintoxicação adequadas (Klassen, 2013).

Quando a via respiratória é responsável pela intoxicação, dever-se-á proceder à remoção do doente do ambiente em que o agente tóxico está presente, administrar oxigénio humidificado e verificar a permeabilidade das vias aéreas (Infarmed, 2006). Nos casos em que o tóxico entra em contacto com a pele, é recomendável a remoção das roupas contaminadas, com posterior colocação em recipiente hermético de modo a prevenir exposições secundárias. Poderá proceder-se à lavagem da pele com água morna e sabão neutro, com o devido cuidado de não provocar abrasões cutâneas que possam aumentar a absorção pela pele. Relativamente às intoxicações orais, deve-se intervir o mais rápido possível após a ingestão de modo a evitar a absorção contínua da substância tóxica. A indução de vômito, a lavagem gástrica e a administração de carvão ativado são técnicas que podem ser aplicadas para essa finalidade. Porém, há que considerar a sua utilização de acordo com a substância tóxica envolvida, uma vez que esta poderá agravar os efeitos tóxicos e o quadro clínico do doente (Infarmed, 2006; Klassen, 2013).

A indução do vômito pode ser realizada de forma eficaz através da administração de xarope de ipecacuanha, seguida de 2 a 3 copos de água. Esta técnica também pode ser realizada através da titilação da úvula com os dedos ou com uma espátula envolvida numa compressa, no entanto, só deve ser aplicada após a ingestão de

um copo de água salgada, se possível. A indução do vômito é desaconselhada a doentes conscientemente alterados, na presença de convulsões ou de ingestão de substâncias convulsionantes, em doentes que ingeriram substâncias corrosivas ou derivados de petróleo (Infarmed, 2006).

A lavagem gástrica consiste na entubação gástrica com sonda no doente, em posição decúbito lateral, com posterior aspiração do conteúdo gástrico e administração de carvão ativado (1g/kg de peso corporal). Dever-se-á administrar alternadamente grandes volumes de água, cloreto de sódio 0,9% e glucose 5%, até que o conteúdo gástrico saia limpo. Esta manobra está contraindicada em doentes com perturbações no estado de consciência e em ingestões de substâncias corrosivas. A administração de carvão ativado é bastante utilizada, uma vez que este é um adsorvente inespecífico, e são poucas as substâncias tóxicas que não são removidas por este. Contudo, a sua administração não deve ser feita em doentes que ingeriram ácidos, derivados de petróleo ou alcalis cáusticos (Infarmed, 2006; Klassen, 2013).

1.4.4. Promoção da eliminação

Considerando as substâncias químicas absorvidas na circulação sistémica, dever-se-á proceder à eliminação ativa dos tóxicos através da sua excreção, etapa dependente das características farmacocinéticas (Infarmed, 2006; Klassen, 2013). Esta eliminação ativa é promovida através de métodos como: diurese forçada, diálise gastrintestinal e de técnicas de depuração extracorporal. A diurese forçada é o método indicado nas intoxicações por salicilatos ou fenobarbital, por se comportarem como ácidos fracos, é feita uma alcalinização da urina de modo a aumentar a excreção do agente tóxico. A alcalinização da urina tem o objetivo de alcançar um pH urinário > 7,5, a partir da administração de bicarbonato de sódio (1 a 2mEq/kg, cada 4-6h) quer por via oral quer por via parentérica. A diálise gastrintestinal, apesar de ter sido ultrapassada por outras técnicas mais eficazes na eliminação da substância, é obtida através da administração consecutiva de doses de carvão ativado. Relativamente às técnicas de depuração extracorporal, estas incluem a hemodiálise (dominante nas intoxicações acompanhadas de insuficiência renal), hemoperfusão e a plasmaferese (Infarmed, 2006).

1.4.5. Administração de antídotos

Os antídotos, através dos diferentes mecanismos de ação, têm a capacidade de reduzir rapidamente a morbilidade e mortalidade das intoxicações, todavia, apenas um pequeno número de antídotos está disponível clinicamente para o tratamento de intoxicações. A administração do antídoto é indicada nas intoxicações que existe o antídoto específico do agente tóxico, quando a gravidade da intoxicação justifica o seu uso e os benefícios do seu uso superam os riscos e contraindicações (Klassen, 2013).

1.4.6. Medidas de suporte, monitorização e seguimento do doente

Após ter sido completada a fase inicial do tratamento do intoxicado, segue-se a etapa mais importante, os cuidados de suporte a ter com o mesmo. Doentes intoxicados que apresentem instabilidade ou risco significativo de instabilidade, geralmente são admitidos para uma Unidade de Cuidados Intensivos (UCI), de forma a se fazer um seguimento mais próximo. A monitorização que irá acompanhar o doente, poderá detectar complicações tardias da intoxicação e intervir de imediato, de modo a minimizar a morbilidade e mortalidade do doente. Não menos importante que os outros componentes no seguimento do doente encontra-se o acompanhamento psiquiátrico, fundamental nas intoxicações intencionais. Porém, nem sempre é possível este apoio para todos os intoxicados, pois quando os doentes se encontram estabilizados e aptos para comunicar, a avaliação psiquiátrica é obtida de acordo com a disposição do doente (Klassen, 2013).

2. Caraterização das intoxicações

A partir das informações adquiridas da interação com o doente é possível proceder-se à caraterização da intoxicação. Deve-se ter em atenção a fatores como: a idade do intoxicado, a razão da exposição, a via de administração, o local de exposição e, fundamentalmente, qual o agente tóxico envolvido.

2.1. Idade do intoxicado

As crianças representam uma das faixas etárias mais afetadas no que diz respeito aos envenenamentos. As intoxicações infantis são uma das causas responsáveis pela taxa de mortalidade e morbilidade infantil existente em todo o mundo (Azab et al., 2017). O valor que as intoxicações infantis têm na saúde global é comprovado por vários estudos realizados nas últimas décadas, servindo de exemplo, o *Annual Report of the American Association of Poison Control Centers (AAPCC) National Poison Data System (NPDS)* em 2015. Este relatório consiste na recolha e análise de informações toxicológicas provenientes de 55 centros de envenenamento dos Estados Unidos da América (EUA) e, menciona que as crianças de idade inferior a 5 anos estão envolvidas em cerca de 47% das exposições, submetendo-se a um maior risco de intoxicação (Mowry, Spyker, Brooks, Zimmerman, & Schauben, 2016).

De acordo com o estudo de Azab et al, (2017), estudo retrospectivo realizado no Egito, entre 2009-2013, cujo objetivo era descrever a epidemiologia de intoxicações em crianças (com idades compreendidas entre os 0 e os 18 anos), concluindo que 52% das intoxicações correspondiam a menores de 6 anos, 11% a crianças entre os 6 e 12 anos e com 37% a maiores de 12 anos.

É notável uma variação geográfica e económica das intoxicações infantis quanto aos agentes tóxicos. Nos países desenvolvidos, as principais causas por intoxicações infantis são a medicação dada à criança, cosméticos, produtos de limpeza, domésticos entre outros, no entanto, nos países em desenvolvimento, os envenenamentos são provocados por plantas, pesticidas, cogumelos, hidrocarbonetos e medicamentos tradicionais (Gheshlaghi & Yaraghi, 2013; Jones & Dargan, 2016).

Apesar das crianças serem a faixa etária com mais incidência em termos de intoxicações, nos últimos anos tem-se deparado com um aumento da severidade das intoxicações em adolescentes e adultos (Mowry et al., 2016).

2.2. Etiologia da intoxicação

Perante uma intoxicação é fundamental conhecer a sua causalidade, aparentemente se foi provocada acidentalmente ou de modo intencional (com ideais suicidas). Estudos demonstram que a ocorrência de intoxicação intencional é mais comum em adultos do que em crianças, enquanto a acidental é mais incidente nestas últimas (Mbarouk et al., 2017).

Servindo de exemplo o estudo de Mbarouk et al. (2017), realizado na África Subsaariana em 2013, cujo intuito era avaliar e tratar os doentes que se apresentavam no serviço de urgência com características suspeitas de envenenamento, foi possível verificar que a maioria dos casos correspondia a homens adultos com intoxicação intencional, por consumo abusivo de álcool. Dos relatos de suicídio obtidos, comprovou-se que o envenenamento foi o método mais utilizado através da ingestão de pesticidas, antimaláricos, antidepressivos tricíclicos, opióides e por haloperidol (Mbarouk et al., 2017).

Como referido anteriormente, as intoxicações acidentais têm maior incidência nas crianças e representam uma das causas significativas da sua morbilidade em países desenvolvidos e em desenvolvimento. Têm sido desenvolvidos estudos que demonstram a influência de factores sociais e demográficos, tais como: a condição socioeconómica, o tamanho do agregado familiar e o local de armazenamento dos produtos químicos, nas intoxicações acidentais pediátricas (Gheshlaghi & Yaraghi, 2013).

Independentemente da etiologia da intoxicação, todos os doentes intoxicados requerem uma abordagem atenciosa e rigorosa, avaliação psiquiátrica e social e, se necessário, tratamento psiquiátrico (Vale & Bradberry, 2015).

2.3. Via de administração

A via de administração de substâncias tóxicas é extremamente influenciadora do risco que estas apresentam para a saúde. Apesar da via de intoxicação mais comum continuar a ser a via digestiva em qualquer faixa etária, estas também podem ocorrer por via respiratória, cutânea, ocular ou sanguínea. É através da velocidade de absorção e do metabolismo que estas se distinguem entre si (Onyeka et al., 2017).

Segundo o estudo de Green et al (2017), este deparou-se com os efeitos resultantes do abuso de opióides por via oral e não-oral do programa *Researched Abuse, Diversion and Addiction Related Surveillance* (RADARS). Ainda que a maioria dos casos envolvesse a principal via de envenenamento, a oral, surgiram casos em que ocorria manipulação desses medicamentos modificando a forma de dosagem, de modo a possibilitar a sua administração por via não-oral com o intuito de obter efeitos psicoativos mais rápidos. Dentro da administração não-oral estavam incluídas as vias respiratórias e parentérica, responsáveis pelos graves danos na saúde, sendo a morte o mais alarmante de todos.

Relativamente às intoxicações por via respiratória são frequentemente assistidas as derivadas pelo monóxido de carbono (CO), que apesar de passarem por despercebidas, representam um dos maiores perigos para a saúde pública. Os sintomas associados a estas intoxicações são dependentes da duração da exposição e do nível de CO exposto. Contudo, estes são maioritariamente inespecíficos manifestando-se desde: dores de cabeça, alterações neurocomportamentais, confusão, convulsões podendo levar ao coma. O respetivo tratamento consiste na remoção imediata do doente do local de exposição, na administração de oxigénio suplementar e aplicação das medidas de suporte (Gedela, Weltman, Chavvakula, Carpenter, & Sturm, 2017; Guzman, 2012).

2.4. Local de exposição

O lugar onde ocorrem maioritariamente as intoxicações é em casa. Esta incidência é expectável pelo simples fato de ser o local onde existe um maior acesso a agentes propensos a causar envenenamentos, pois é neste espaço onde as crianças passam a maior parte do seu tempo, estando mais expostas a agentes tóxicos, correndo maior risco de intoxicação. Assim, o ambiente doméstico é considerado o local de maior exposição não só em Portugal, bem como noutros países, tal como nos EUA ou em Espanha (“CIAV - INEM,” 2017; Mowry, Spyker, Brooks, Zimmerman, & Schauben, 2016; Raymundo, 2015). Seguido do lar doméstico encontra-se o trabalho como local mais provável de ocorrência de intoxicações, considerando o contacto existente entre o produto tóxico e o profissional. Exemplos destes locais são sem dúvida os laboratórios químicos e as fábricas (Jones & Dargan, 2016; Santos, Villa, Garnier, Dufayet, & Langrand, 2017).

2.5. Agentes tóxicos

A classificação de agentes tóxicos pode ser realizada em função do potencial de intoxicação do agente, da sua estrutura química, do seu estado físico ou da sua reatividade química (Klaassen & Watkins III, 2012). Torna-se, então, uma necessidade estudar a toxicidade destes agentes e qual o seu impacto tanto na saúde, como no ambiente, como é o caso das intoxicações por pesticidas.

As intoxicações com pesticidas têm-se tornado num grave problema a nível mundial, sendo responsáveis por milhares de mortes anuais. Nos últimos 30 anos, a maioria das mortes ocorridas deveu-se a envenenamentos por organofosforados. Estes inseticidas são considerados altamente perigosos e, quando removidos da prática agrícola, são substituídos por inseticidas de carbamato de menor toxicidade (Lamb et al., 2016). De acordo com Lamb et al. (2016), as intoxicações por carbamato não se mostraram muito menos tóxicas do que as intoxicações com formulações contendo organofosforados.

Os produtos domésticos e de uso industrial são dos agentes mais comuns nas intoxicações, especificamente o ácido clorídrico, o hipoclorito de sódio e o ácido sulfúrico (Diallo et al., 2013). Dentro destas intoxicações estão incluídas as que são provocadas por produtos de limpeza, nomeadamente, pelos detergentes. Desde 2001, a indústria lançou no mercado Europeu um novo formato de detergente, em cápsulas líquidas, sendo estas cápsulas constituídas por uma membrana de álcool polivinílico solúvel em água, envolvendo o detergente líquido, as quais podem ser colocadas diretamente nas máquinas de lavar. No entanto, têm como desvantagem a fácil libertação do seu conteúdo quando estão em contacto com humidade, é o que se passa com a saliva e com a humidade nas mãos. Quando são apertadas ou espremidas, ao expulsar violentamente o seu teor pode provocar irritação local, particularmente nos olhos. Podem apresentar certa toxicidade perante as crianças, quando estas estão expostas, desenvolvendo depressão do Sistema Nervoso Central (SNC) (Williams et al., 2014). Em 2012, foi realizado um estudo no Reino Unido com o intuito de confirmar a toxicidade já relatada destas cápsulas, com evidência na toxicidade oftálmica e a depressão do SNC. Deste estudo, verificou-se que apesar da maioria dos pacientes permanecer assintomático, uma pequena proporção de crianças expostas desenvolveu características depressivas, úlceras na córnea, queimaduras nas vias aéreas entre outros

sintomas (Williams et al., 2014). Deve-se, então, alertar a atenção dos pais, para que estes desempenhem um papel fundamental de forma a assegurar o armazenamento seguro destes produtos de limpeza doméstica (Diallo et al., 2013).

Outros agentes tóxicos nos quais deveremos ter especial atenção são as substâncias de abuso, ou seja, as substâncias psicoativas de uso perigoso, incluindo o álcool e as drogas ilícitas (“WHO | Substance abuse,” 2016). De acordo com a OMS, toda a população mundial, com 15 ou mais anos, ingere em média cerca de 6,2 litros de álcool puro por ano, revelando-se, assim, ser um fator de risco na incidência deste tipo de intoxicações. Por isso, não é estranho que o consumo excessivo de álcool resulte em 3,3 milhões de mortes por ano (“WHO | Substance abuse,” 2016). Relativamente às drogas ilícitas, o uso destas é atualmente considerado um problema preocupante entre os jovens adolescentes. O seu consumo, nas últimas décadas, tem vindo a aumentar e, por serem drogas responsáveis por efeitos neurotóxicos, são responsáveis pela elevada taxa de morbilidade e mortalidade (Shrot, Poretti, Tucker, Soares, & Huisman, 2017).

De todos os agentes tóxicos implicados nas intoxicações são, sem dúvida, os medicamentos, os principais responsáveis (Koppen, Riel, Vries, & Meulenbelt, 2014). É a partir destas intoxicações que irei desenvolver o meu trabalho, em particular, realçando as que são provocadas por analgésicos, reforçando-se assim, o papel do farmacêutico na prevenção das mesmas.

3. Intoxicações medicamentosas

De modo a conhecer quais os esforços de prevenção a serem direcionados às intoxicações medicamentosas, é pertinente compreender qual a variação das exposições a estas substâncias. Na figura 1 está representada a incidência de intoxicações por vários grupos de fármacos em Portugal, no ano de 2016. É notória a enorme prevalência das intoxicações provocadas, principalmente, por ansiolíticos, seguidos de antidepressivos e antipsicóticos (“CIAV - INEM,” 2017).

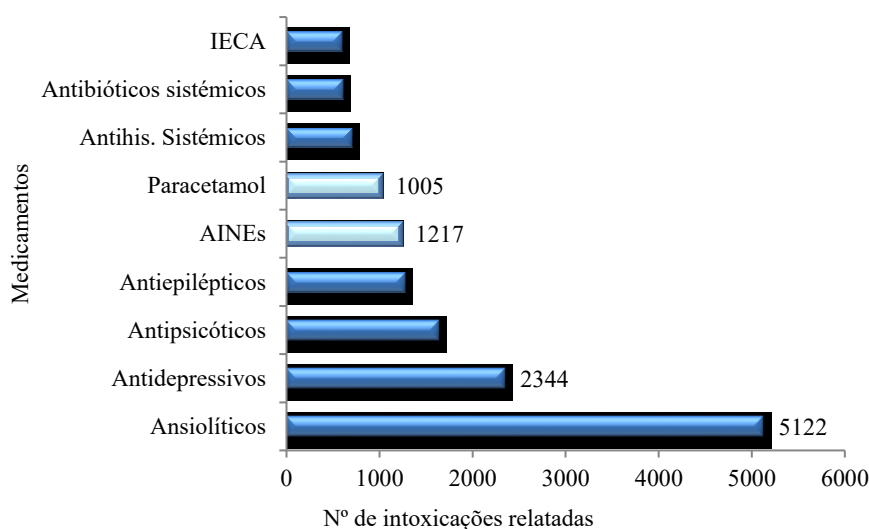


Figura 1 Medicamentos responsáveis pelas intoxicações de 2016, adaptado de (“CIAV - INEM,” 2017)

Esta análise é expectável, devido ao elevado consumo destes fármacos por parte da população portuguesa, que pode ser confirmado através da Despesa do Serviço Nacional de Saúde (SNS) de 2016, na qual o grupo terapêutico que atua a nível do SNC encontra-se em 3º lugar, correspondendo a 243, 7 milhões de euros de ambulatório.

Em 2017, a despesa de medicamentos com ação no SNC diminuiu para cerca de 145,6 milhões de euros (Anexo 3) (Infarmed, 2017b). Esta perspetiva também pode ser apoiada pelo relatório trimestral da *Administração Regional de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo*, I.P. (ARSLVT), onde se verifica que os medicamentos que atuam no SNC são o 2º grupo de fármacos a dispensarem maior número de embalagens entre os meses de janeiro e junho no ano de 2016, ainda que o sistema cardiovascular continua a ser o grupo terapêutico com mais medicamentos dispensados (ARSLVT, 2016).

Nos últimos anos deparamo-nos com um ligeiro aumento de Dose Diária Definida (DDD) por psicofármacos (Anexo 4) (Saúde, 2016). Este elevado consumo poderá estar relacionado com as dificuldades económicas que Portugal atravessou nos últimos anos, associado a um quadro de desemprego sofrido pelos portugueses, o que levou a um aumento de estados depressivos (Rodrigues, Marques, Pina, Sousa-uva, & Matias-dias, 2015).

Não restringindo esta situação somente a Portugal, nos EUA os envenenamentos provocados por Sedativos/ Hipnóticos/ Antipsicóticos são a 2^a causa mais frequente nos adultos (> 20anos), sendo a principal os analgésicos (Mowry et al., 2016). Outro exemplo que se equipara a Portugal é o caso de Espanha, onde os medicamentos do SNC representam a maior distribuição das intoxicações medicamentosas (Raymundo, 2015). Por ser este grupo terapêutico que tem maior incidência nestas intoxicações, torna-se um alvo interessante para estudos epidemiológicos. É o caso do estudo de Sun et al. (2017), um estudo retrospectivo ocorrido entre 2001 e 2013 nos EUA, que verificou o acréscimo de 80% do uso concomitante de benzodiazepinas e opióides, contribuindo claramente para o aumento do risco de sobredosagem de opióides (Sun et al., 2017).

3.1. Intoxicação por analgésicos

A prescrição de analgesia torna-se fundamental não só por razões humanitárias, mas também para diminuir as complicações associadas à dor, melhorando a qualidade de vida, a mobilidade, diminuindo os internamentos e estados de delírio (Hebbes, 2016).

Dentro da analgesia, o ópio é a substância natural mais potente no manejo da dor. Devido aos vários efeitos adversos que este acarreta, o seu uso fica limitado, enquanto analgésico e sedativo, levando à pesquisa de outros analgésicos carecidos destas sequelas (Hebbes, 2016). Ao atuarem independentemente nos recetores opióides, os analgésicos não opióides podem retirar ou diminuir o requisito de narcóticos, tornando-se fundamentais nos regimes perioperatórios, de recuperação avançada e na terapia intensiva pós-operatória do doente, tendo uma ação analgésica e preventiva (Hebbes, 2016).

O fentanilo, um analgésico opióide sintético, de alta potência pode levar à *overdose* e à morte apenas com uma quantidade ínfima de menos de 2 mg.

Ultimamente, a contaminação com fentanilo em comprimidos falsificados tem vindo a aumentar, sendo responsável pelo elevado risco de envenenamento provocado por este analgésico entre a população, geograficamente difusa, que procura medicamentos no mercado ilícito (Marshall et al., 2017). Vários estudos epidemiológicos têm vindo a comprovar o aumento da incidência de mortes por intoxicação de fentanilo, servindo de exemplo o estudo de Marshall et al., (2017), que verificou um aumento acentuado de 13 casos em 2012 para mais de 330 casos no início de 2016 no Canadá. No entanto, apesar desta elevada incidência de mortes, há escassez de dados sobre as características e circunstâncias em que ocorreram as intoxicações (Marshall et al., 2017).

Dentro deste tema, no decorrer desta monografia proceder-se-á à descrição detalhada das intoxicações ocorridas por medicamentos com ação analgésica, não opióides, mais consumidos em Portugal, nomeadamente, o ácido acetilsalicílico (AAS), o ibuprofeno e o paracetamol.

3.2. Analgésicos mais consumidos em Portugal

Dentro dos medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), há três medicamentos com ação analgésica e/ou antipirética, sem interferência com os recetores opióides, que se destacam pela facilidade com que são dispensados no ambulatório. De acordo com a Monitorização Mensal do Consumo de Medicamentos no Ambulatório do SNS do ano de 2016, disponível no portal electrónico do INFARMED I.P (Infarmed, 2016a), através da análise do mercado em volume conferimos que o grupo terapêutico “Analgésicos e antipiréticos” encontra-se no TOP 10 das embalagens mais dispensadas, apresentando cerca de 2,8% de peso no mercado. Ainda dentro desta análise, no que diz respeito ao TOP 10 das DCIs (Denominação Comum Internacional) mais dispensadas encontramos o Paracetamol e o Ácido Acetilsalicílico com 2,1% e 1,6% de peso no mercado, respetivamente (Infarmed, 2016a).

Por outro lado, é possível conhecer quais os analgésicos não opióides que são mais consumidos pelos portugueses através de estudos ambientais. Graças à grande variedade e quantidade de produtos farmacêuticos utilizados, tanto em humanos, como em animais, estes produtos e os seus metabolitos, após serem absorvidos são liberados nas águas residuais, sofrendo posteriormente tratamento nas Estações de Tratamento de

Águas Residuais (ETAR). Dado que estas estações não estão programadas para a sua total remoção, as mesmas possibilitam a entrada de substâncias farmacêuticas no meio aquático, conduzindo, assim, a um problema de elevada importância, que pode afetar tanto os organismos aquáticos como a saúde humana, através da ingestão de água e alimentos contaminados (Paíga et al., 2016). Por conseguinte, a estratégia de precaução e ação preventiva foi a implementação da Diretiva 2013/39/EU do Parlamento Europeu e do Conselho no domínio da política da água, na qual reforça a importância de monitorizar as concentrações de resíduos farmacêuticos e outros contaminantes presentes no meio aquático a fim de assegurar boas condições químicas das águas superficiais (“Diretiva 2013/39/UE do Parlamento Europeu e do Conselho,” 2013). Na última década, têm sido desenvolvidos diversos estudos que representam uma boa panorâmica sobre as contaminações das águas e dos solos por resíduos farmacêuticos nas ETARs e o impacto destas nas águas de superfície em Portugal, como exemplos temos os estudos da Faculdade de Ciências e Tecnologia (FCT) da Caparica (Salgado, Noronha, Oehmen, Carvalho, & Reis, 2010) e da Universidade de Coimbra (Pereira, Silva, Lino, Meisel, & Pena, 2016).

O estudo da FCT tinha como objetivo a análise de 65 produtos farmacêuticos e de cuidado pessoal em 5 ETARs da margem sul, durante a primavera e o outono nos anos de 2003 e 2007, através de métodos analíticos simplificados em amostras de água de influentes. Os produtos farmacêuticos e de cuidado pessoal mais incidentes foram, sem dúvida, as substâncias ativas pertencentes aos grupos terapêuticos dos antidepressivos, anti-convulsionantes, anti-inflamatórios esteróides (AIEs) e não esteróides (AINEs), antiasmáticos, reguladores lipídicos, anti-histamínicos, beta-bloqueadores, anti-hipertensores, antibióticos e estrogénios. De acordo com os resultados verificou-se que as substâncias ativas mais abundantes foram os AINEs, particularmente o ibuprofeno. Por outro lado, os anti-hipertensores, como o enalapril, e a cafeína apresentaram elevadas concentrações no influente (Salgado et al., 2010).

Relativamente ao estudo realizado pela Universidade de Coimbra, este incidiu sobre 15 ETARs em diferentes regiões durante um ano, entre 2013 e 2014, investigando a influência temporal e espacial, de forma a classificar e priorizar os produtos farmacêuticos com base na sua exposição nas águas superficiais e na avaliação do risco ambiental. Dos resultados analisados confirmou-se que apesar do grupo dos ansiolíticos ser mais frequente, o paracetamol era o composto farmacêutico que estava presente em

todas as amostras de influentes e efluentes recolhidas, como também foi aquele que apresentava concentrações mais elevadas. No que concerne à influência temporal, comprovou-se que o inverno é a estação de maior consumo de fármacos, especialmente de antibióticos e de anti-inflamatórios, quer nas amostras dos influentes quer nas dos efluentes (Pereira et al., 2016). É possível verificar algumas variações em diferentes regiões geográficas devido a diversos fatores, tais como a população demográfica, as características climáticas e ambientais, a cultura praticada e ao nível de consumo de produtos farmacêuticos. Estas variações confirmaram-se no Alentejo e Algarve, regiões com valores mais elevados de caudal, visto que maior parte da população residente é idosa, e sendo o Algarve um dos principais destinos de férias a população triplica (Pereira et al., 2016).

Para além dos estudos acima referidos, o estudo de Paíga et al. (2016) destaca também a incidência de resíduos farmacêuticos no rio Lis, localizado na região de Leiria, onde os produtos farmacêuticos pertencentes aos analgésicos e/ou AINEs e os antipsiquiátricos foram os mais detetados, especificamente, o ibuprofeno, acetaminofeno, cetoprofeno e o ácido acetilsalicílico com a fluoxetina e a carbamazepina.

Com base no que já foi dito, o ácido acetilsalicílico, o ibuprofeno e o paracetamol tornam-se substâncias prioritárias quanto às intoxicações por analgésicos, não só por serem das mais dispensadas como pelo risco significativo que apresentam para o meio ambiente.

4. Ácido acetilsalicílico

4.1. Farmacologia

O ácido acetilsalicílico (AAS) pertence ao grupo terapêutico dos analgésicos e antipiréticos, que atuam ao nível do SNC. É uma substância ativa que apresenta propriedades analgésicas, anti-inflamatórias, antipiréticas e antiplaquetárias, contudo, é clinicamente utilizado principalmente pelas suas características analgésicas e antipiréticas (Caramona et al., 2012). Terapeuticamente é indicado para o tratamento sintomático de dor ligeira a moderada, de pirexia e de doenças inflamatórias, como por exemplo a Artrite Reumatóide (AR) e a Doença de Kawasaki. Para além disto, é também utilizado para diminuir o risco de morte por ataque cardíaco ou de Acidente Vascular Cerebral (AVC) através da redução da agregação das plaquetas sanguíneas (Infarmed, 2008; Smyth & FitzGerald, 2012). Um dos medicamentos analgésicos e antiplaquetários mais conhecidos e consumidos mundialmente que contém esta substância é a Aspirina, introduzida na indústria farmacêutica pelos laboratórios *Bayer AG* em 1899 (Mund, Gyo, Brüggmann, Quarcoo, & Groneberg, 2016). Resta referir, que ao longo desta secção, irei utilizar alternadamente os termos “Aspirina”, “AAS” e “salicilatos” referentes ao ácido acetilsalicílico.

Geralmente, quando a aspirina é administrada corretamente nas doses terapêuticas, esta é bem tolerada. Contudo, a possibilidade de ocorrerem reações adversas em doses baixas é rara. A ocorrência destas reações é dose-dependente e pode não se manifestar em todas as pessoas (Brunton et al., 2011; Lacy, Armstrong, Goldman, & Lance, 2004).

Efeitos gastrointestinais (GI) são frequentemente observados quando da ingestão de aspirina. Podem incluir náuseas, vômitos, dispepsia, erosão gástrica, dor abdominal, diarreia, obstipação e ocorrência de melenas. Quanto ao risco de hemorragia GI, úlceras pépticas e perfusão GI, este será particularmente maior em idosos, doentes com história de ulceração gástrica, doentes álcool-dependentes, com terapias de corticosteróides e quando se administram doses mais elevadas de aspirina. O risco de ocorrência de hemorragias é dependente da dosagem ingerida, do uso concomitante de anticoagulantes orais, antiagregantes plaquetários e da suscetibilidade do doente. Em termos de SNC, é possível a ocorrência de dores de cabeça, tonturas, nervosismo, edema cerebral, fadiga, agitação e insónias (Brunton et al., 2011; Infarmed, 2008).

O uso concomitante de aspirina com outros medicamentos pode resultar em interações medicamentosas que intensificam ou atenuam o seu efeito. A aspirina poderá causar a redução de excreção de metotrexato, aumentando os seus níveis plasmáticos e consequentemente os seus efeitos, assim como aumenta o efeito da fenitoína e do ácido valpróico (Infarmed, 2008; Lacy et al., 2004). Para além destas interações, a aspirina tem a capacidade de interagir com medicamentos diuréticos e outros anti-hipertensores, como os iECA e os diuréticos da ansa, e diminuir o seu efeito. Os medicamentos indicados no tratamento da gota, destinados a excretar ácido úrico, interagem com AAS, diminuindo a excreção e desencadeando uma crise de gota (Infarmed, 2008).

A utilização de aspirina é, então, desaconselhável em pessoas com hipersensibilidade às mesmas, a asmáticos, a insuficientes renais ou insuficientes hepáticos, na gravidez, em idosos, em doentes com história de úlcera péptica e em condições de hemofilia. Devido ao risco de Síndrome de Reye, esta deve ser evitada no aleitamento e em crianças menores de 12 anos (Caramona et al., 2012; Mund et al., 2016).

O AAS produz analgesia possivelmente através de uma ação periférica e central. Tal como outros AINEs, o ácido acetilsalicílico atua, periféricamente, como inibidor não seletivo da enzima ciclooxigenase (COX), enzima envolvida na cascata do ácido araquidónico (AA), com ação fundamental na síntese de mediadores prostanóides (Figura 2)(Kawahara et al., 2015). A COX, uma enzima bifuncional, é constituída por 2 centros ativos: a região da ciclooxigenase (COX), responsável por reações de oxidação, e a região da hidroperoxidase (POX), responsável por reduções. Existem duas isoformas desta enzima: a COX-1, presente na maioria dos tecidos e responsável por funções fisiológicas, e a COX-2, presente em vários tecidos durante estados inflamatórios. A COX-2 apresenta um papel importante na geração da inflamação, visto que é responsável pela produção de mediadores prostanóides tais como prostaglandinas (PGs), prostaciclina e os tromboxanos (TXs) (Doat et al., 2017; Kawahara et al., 2015). A analgesia induzida pelo AAS, a nível central, pensa-se ter como base a estimulação do tronco cerebral no cérebro. No entanto, ainda se encontra incerto o mecanismo pelo qual ocorre (Sandilands & Bateman, 2008).

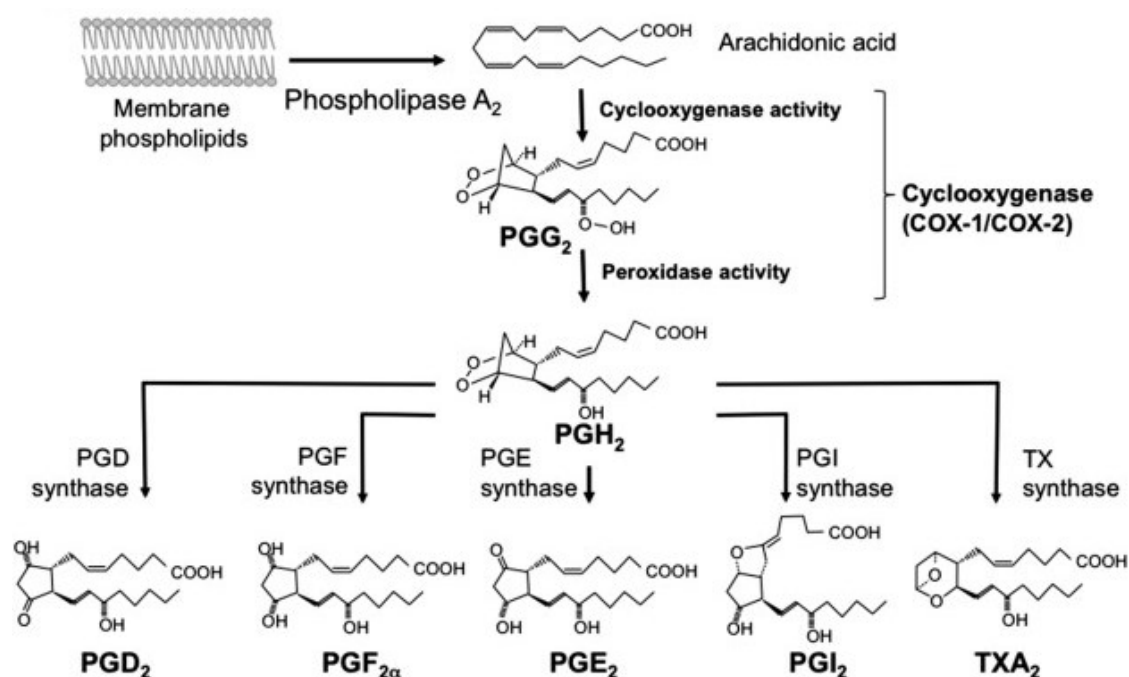


Figura 2 Síntese de prostanoídeos, retirado de (Kawahara et al., 2015)

Após a administração oral de aspirina, em doses terapêuticas, a absorção é rápida e completa, ao longo do trato gastrointestinal. Apesar do AAS ser um ácido fraco, é absorvido em maior extensão no intestino delgado superior, comparativamente ao estômago. Uma vez que o AAS sofre maior dissociação com o aumento do pH e com o aumento da área superficial. Depois de absorvido, é hidrolisado por esterases não específicas na parede intestinal e noutros tecidos, sendo convertido a ácido salicílico (Vale, 2016). A metabolização ocorre no fígado, onde o ácido salicílico é conjugado com glicina e ácido glucurônico, resultando na formação de metabolitos. A eliminação ocorre a nível renal, cerca de 75% de ácido salicílico e 9% de ácido salicílico são excretados na urina (Vale, 2016). No entanto, a eliminação dos salicilatos é dependente do pH da urina, ou seja, quanto mais alcalina for a urina, maior será a dissociação e, consequentemente, a eliminação (Diener, Lampl, Reimnitz, & Voelker, 2006; Sandilands & Bateman, 2008). Em doses terapêuticas, o AAS tem uma semi-vida de eliminação ($t_{1/2}$) de 2 a 4,5 horas, porém, em situações de *overdose*, esta pode prolongar-se até cerca 36 horas (Vale, 2016).

4.2. Posologia

De maneira a que o ácido acetilsalicílico atue como analgésico ou antipirético, a dosagem terapêutica recomendada encontra-se entre 500 a 1000 mg por administração, não excedendo os 3 comprimidos diários. Por outro lado, para efeito antiagregante plaquetário, recomenda-se doses mais baixas de AAS compreendidas entre 100 a 300mg por dia (Caramona et al., 2012).

No que diz respeito à posologia para adolescentes e adultos (16-65 anos), para dosagens mais elevadas, é proposta a administração de um só comprimido, sendo possível repetir a sua toma após 4-8 horas, se necessário. Como o AAS é destinado para o alívio de sintomas ocasionais, a duração do tratamento em estados febris não deve exceder mais de 3 dias, do mesmo modo não deve exceder os 3- 4 dias de tratamento em casos de dor, exceto por indicação médica (Infarmed, 2016b).

4.3. Toxicidade

4.3.1. Mecanismo de toxicidade

A venda de inúmeros medicamentos, tanto sujeitos ou não a receita médica, contendo na sua composição salicilatos promove uma facilidade de acesso a esta substância, conduzindo à sua subutilização, tanto intencionalmente como acidentalmente, e consequentemente a atingir valores tóxicos. A ingestão de doses maciças de 10 a 30g de aspirina em adultos e de 3g em crianças provocará uma intoxicação grave que poderá ter resultados letais. Porém, há casos de intoxicações por quantidades ingeridas muito superiores que não tiveram resultados dessa ordem de gravidade. Estas intoxicações representam assim, uma ameaça relevante para a saúde pública, devido aos elevados níveis de morbilidade e mortalidade (Brunton et al., 2011; Shively, Hoffman, & Manini, 2017). Nos Estados Unidos, em 2014, foram contabilizadas mais de 24 700 exposições a salicilatos, cerca de 30% das taxas de morbilidade e mortalidade. Onde a ingestão destes é a 14^a causa mais comum da mortalidade nos centros de intoxicação dos EUA (Shively et al., 2017). Torna-se, então, imprescindível conhecer a complexidade do mecanismo de toxicidade por salicilatos.

Como referido anteriormente, os salicilatos estimulam diretamente o centro respiratório, no tronco cerebral, ainda que seja incerto o mecanismo pela qual ocorre (Sandilands & Bateman, 2008; Vale, 2016). Em *overdose*, os salicilatos possivelmente interferem no ciclo de Krebs, diminuindo a disponibilidade da glicose, estimulam o metabolismo dos lípidos e inibem a metabolização de aminoácidos (Mund et al., 2016). Da estimulação do centro respiratório, ocorre um desacoplamento da fosforilação oxidativa, responsável por um aumento de consumo de oxigénio e de glicose, que posteriormente induz a um aumento de neoglicogénese assim como à produção de calor, manifestando-se clinicamente como hipertermia (Sandilands & Bateman, 2008; Vale, 2016). Deste desacoplamento da fosforilação oxidativa, resulta uma acidose metabólica provocada pelo défice aniónico. Ao predominar o meio ácido, desenvolve-se acidémia e o salicilato não se dissocia. Nestas condições, o salicilato não dissociado atravessa melhor as membranas celulares, especialmente a hematoencefálica, o que torna responsável pelos sintomas neurológicos, como: confusão, zumbidos, surdez, delírio, psicose e até coma (McCabe & Lu, 2017; Mund et al., 2016; Sandilands & Bateman, 2008; Vale, 2016). Destes dois distúrbios de ácido-base, é notável que a acidose metabólica é mais predominante em crianças jovens, por estas terem uma reserva respiratória mais limitada, manifestando-se através de hiperpirexia. Enquanto a alcalose respiratória é comum tanto em crianças como em adultos (Vale, 2016).

4.3.2. Manifestações clínicas de toxicidade

Para além dos efeitos referidos anteriormente, é possível ocorrerem distúrbios eletrolíticos como, hipocaliemia, hiponatriemia, hipoglicemia ou hiperglicemia. A hipoglicemia pode estar relacionada com o desacoplamento da fosforilação oxidativa, uma vez que este induz ao aumento da oxidação da glicose. A probabilidade de ocorrer hipoglicemia em crianças é menor quando comparada com a dos adultos, no entanto, a gravidade é maior. Clinicamente é presumível a ocorrência de eventos hematológicos, nomeadamente hemorragias, devido à interferência dos salicilatos no ciclo da vitamina-k, responsável pela hipoprotrombinemia que se manifesta com o mesmo efeito que a varfarina (Sandilands & Bateman, 2008; Vale, 2016).

Náuseas e vómitos são os efeitos mais comuns em caso de *overdose*, e podem ser induzidos não só pela toxicidade do SNC como pela irritação da mucosa gástrica. Para além de que, clinicamente, é manifestada a redução de motilidade gástrica e a

ocorrência de hematemese, o que pode conduzir à desidratação (Mowry, Spyker, Brooks, McMillan, & Schauben, 2015; Sandilands & Bateman, 2008).

Uma intoxicação por salicilatos pode provocar Edema Pulmonar Não-Cardiogénico (EPNC). Apesar de ser menos comum, está associado a vários fatores como: a idade avançada, intoxicação crónica, tabagismo, a complicações neurológicas e a acidoses. Esta complicação é resultado de sobredosagens significativas e pode implicar tratamentos com altas concentrações de oxigénio, devido á hipóxia que é provocada (Mowry et al., 2015; Sandilands & Bateman, 2008; Vale, 2016).

A síndrome de Reye é uma outra forma de doença hepática provocada por salicilatos, que ocorre essencialmente em crianças, quando ingerem mais do que 30,9mg/dL. É uma doença caraterizada por vômitos, náuseas, hipoglicemia, aumento da concentração de enzimas hepáticas e amónia, aumento da pressão intracraniana e pode induzir a coma (Mowry et al., 2015).

4.3.3. Gravidade das intoxicações

A deteção de intoxicações por salicilatos geralmente é tardia, o que torna o seu prognóstico mais fraco. Esta deteção tardia afeta especialmente crianças e idosos, população mais suscetível a desenvolver complicações graves, no entanto o seu reconhecimento e o tratamento adequado é essencial (Shively et al., 2017; Vale, 2016).

De modo a conhecer a gravidade das intoxicações agudas, a partir da concentração sérica de salicilatos e do tempo após a ingestão, foi desenvolvido na década de 1960 o nomograma de Done. No entanto, ao longo do tempo realizaram-se vários estudos de validação deste nomograma, que colocaram de lado a sua utilização (Mund et al., 2016; Shively et al., 2017). Por outro lado, estudos subsequentes declaram que a concentração sérica de salicilato continua a ser um parâmetro fundamental na avaliação da gravidade da intoxicação (Tabela 2), simultaneamente com outras caraterísticas clínicas, bioquímicas e neurológicas, diagnóstico tardio e distúrbios ácido-base (Sandilands & Bateman, 2008; Shively et al., 2017).

| Classificação da intoxicação | [] sérica salicilatos (mg/L) | Manifestações Clínicas |
|-------------------------------------|--------------------------------------|--|
| Intoxicação leve | 250-500 mg/L | Surdez Zumbidos Náuseas Vômitos Hiperventilação Sudorese Vasodilatação Taquicardia Alcalose respiratória Acidose metabólica |
| Intoxicação moderada | 500-700 mg/L | |
| Intoxicação grave | >700 mg/L | Paragem cardíaca Acidemia Confusão Delírio Hipotensão |
| Complicações menos comuns | | Edema pulmonar não-cardiogénico Edema cerebral Convulsões Coma Encefalopatia Insuficiência renal Espasmos musculares Hiperpirexia Hipoglicemia |

Tabela 2 Classificação da intoxicação de acordo com a concentração sérica de salicilato e manifestações clínicas correspondentes, adaptado de (Vale, 2016)

4.4. Tratamento

No que diz respeito ao tratamento de intoxicações por salicilatos, ainda não se conhece um antídoto específico para estas. Em caso de intoxicação por AAS é recomendado uma desintoxicação gastrointestinal através da administração de carvão ativado, o mais rápido possível após a ingestão tóxica. Esta administração irá reduzir a quantidade da substância absorvida, tornando assim, fundamental a monitorização frequente dos níveis séricos de AAS. Contudo, nem sempre se consegue correlacionar as concentrações séricas de AAS com a gravidade da intoxicação, por isso, a análise de gases no sangue é complementar a esta (McCabe & Lu, 2017; Mund et al., 2016).

Outras opções de tratamento destas intoxicações incluem a reidratação e a correção de distúrbios eletrolíticos. Na correção de distúrbios eletrolíticos encontra-se a alcalinização da urina, cujo objetivo é tornar a urina alcalina (pH 7,5-8,5), pelo aumento do pH, de maneira a aumentar a ionização do AAS e forçar a eliminação renal. Esta alcalinização é atingida através da administração de bicarbonato de sódio e é recomendada a doentes com concentrações plasmáticas > 500mg/L e especialmente na

presença de acidose (Mund et al., 2016; Vale, 2016). Antes da administração de bicarbonato de sódio é necessário corrigir a hipocalcemia existente, através de uma substituição agressiva de potássio, uma vez que a hipocalcemia diminui ainda mais as concentrações plasmáticas de potássio (McCabe & Lu, 2017; Vale, 2016).

A hemodiálise é o tratamento mais eficaz na eliminação de salicilatos bem como na correção dos distúrbios ácido-base associadas à intoxicação grave por AAS, no entanto, deve ser considerada em tempo oportuno. Em caso de alcalose respiratória, não é recomendado como tratamento a ventilação mecânica, uma vez que permite a passagem de mais salicilato para o SNC, conduzindo ao agravamento dos efeitos tóxicos neurológicos (McCabe & Lu, 2017; Mund et al., 2016; Vale, 2016).

Em caso de intoxicação pediátrica não é aconselhável forçar a emese, assim como não é recomendada a lavagem gástrica nem a irrigação intestinal por completo (Mund et al., 2016).

5. Ibuprofeno

5.1. Farmacologia

O ibuprofeno é um analgésico pertencente à classe terapêutica dos AINEs, atuando a nível do aparelho locomotor. Foi o primeiro membro dos derivados do ácido propiónico a ser introduzido em 1969, como uma alternativa melhor à aspirina a nível do desconforto gástrico. Mundialmente é das substâncias ativas mais consumidas pelas suas propriedades anti-inflamatórias, analgésicas e antipiréticas (Bushra & Aslam, 2010; Caramona et al., 2012). O ibuprofeno é indicado no tratamento de dor ligeira a moderada, dor associada à dismenorreia, dor de cabeça, enxaqueca, dor pós-operatória, alívio de sintomas associados a doenças reumáticas, como a osteoartrite e a artrite reumatóide. É também utilizado no tratamento de febre e de lesões dos tecidos moles (Bushra & Aslam, 2010; Caramona et al., 2012; Lacy et al., 2004).

Tal como todos os medicamentos, o ibuprofeno pode provocar reações adversas, mesmo que não se manifestem em todos os indivíduos. Náuseas, dor epigástrica, eritema cutâneo e tonturas são as que se manifestam frequentemente nos indivíduos (cerca de 10%) (Infarmed, 2013).

A nível GI, particularmente os idosos apresentam maior risco de ulceração péptica, perfuração ou hemorragias gastrointestinais. Possivelmente, poderá ocorrer dispepsia, náuseas, vômitos, dor epigástrica ou abdominal, pirose, diarreia, obstipação, flatulência, estomatite ulcerosa e exacerbação de doenças inflamatórias, como a colite e a doença de Crohn. Relativamente às formulações de administração retal poderá manifestar-se retite, dor retal e retorragias. A nível do SNC ocorrem vertigens, cefaleias e nervosismo, como também é possível gerar confusão, insónia, sonolência, instabilidade emocional, meningite asséptica com febre e até coma. Afeções cutâneas incluem principalmente eritema cutâneo, urticária, prurido e erupções vesículo-bolhosas. Outras reações adversas associadas à administração do ibuprofeno abrangem agravamento de doenças renais e urinárias, alterações da audição, da visão, do metabolismo, do sistema respiratório, cardiovascular e linfático. Sendo estas reações dose-dependentes, os seus efeitos poderão ser reduzidos com a administração da menor dose, suficientemente eficaz, durante o menor período de tempo de tratamento (Infarmed, 2013).

A utilização simultânea de ibuprofeno com outros medicamentos, pode resultar em interações medicamentosas, que podem afetar a sua ação, levando ao aumento das concentrações séricas de digoxina, ciclosporina, metotrexato e lítio, e interferir com o efeito de alguns medicamentos anti-hipertensores (iECA) e diuréticos, diminuindo o seu efeito. O consumo de bebidas alcoólicas juntamente com ibuprofeno irá aumentar o risco de hemorragia GI. Em doentes idosos, com história de úlceras, é recomendável a administração de protetores gástricos, bem como em doentes a fazerem AAS em doses baixas ou outros medicamentos de risco gastrointestinal (Infarmed, 2013; Lacy et al., 2004). É, então, desaconselhável a utilização de ibuprofeno em pessoas alérgicas ao mesmo, com doenças inflamatórias intestinais, em doentes com porfiria, doentes com história de ulceração, tal como é contraindicado o seu uso durante a gravidez e o aleitamento (Caramona et al., 2012).

Farmacologicamente, os AINEs partilham a mesma ação e, consequentemente, os mesmos efeitos terapêuticos, no entanto, apresentam diferenças entre si relativamente à estrutura química e ao perfil clínico. Embora o ibuprofeno possua um efeito anti-inflamatório mais fraco que outros AINEs, são as suas propriedades analgésicas e antipiréticas que o tornam um dos mais utilizados e prescritos pelos médicos. Estas propriedades são resultado da inibição reversível e não seletiva da COX-1 e COX-2, pela redução da síntese de prostaglandinas. Como já abordado anteriormente, estas apresentam um papel fundamental na origem da inflamação, dor e febre, e quando a síntese destas se encontra impedida, é responsável pelos efeitos terapêuticos do ibuprofeno (Bushra & Aslam, 2010; Moriarty & Carroll, 2016; Sandilands & Bateman, 2008).

O ibuprofeno quando é administrado oralmente, é bem absorvido a nível do trato GI superior. No entanto, a sua velocidade de absorção pode ser reduzida quando é administrado com alimentos, apesar de não ser significativa na extensão da absorção (Moriarty & Carroll, 2016). Após a ingestão de preparações de libertação imediata atinge concentrações máximas dentro de 2h, enquanto nas preparações de libertação sustentada e de revestimento entérico estas concentrações são alcançadas dentro de 2 a 5 horas após a ingestão (Hunter, Wood, & Dargan, 2011). Este AINE possui uma semi-vida plasmática cerca de 2 horas e é metabolizado principalmente no fígado, por via da CYP2C9. Seguidamente é excretado em forma de metabolito ou de glucurónido-

conjugado na urina. Todavia, apenas 1% de ibuprofeno é eliminado de forma inalterada (Bushra & Aslam, 2010; Moriarty & Carroll, 2016; Shin et al., 2017).

5.2. Posologia

De modo a obter ação anti-inflamatória, é recomendada a administração oral de doses compreendidas entre as 200 e as 800mg, intervaladas de 4 a 6h para adultos durante 7 dias. Para uma ação analgésica e antipirética, a dose recomendada é de 400mg, intervaladas de 4 a 6h. Deve-se ter a precaução de não exceder as 2400mg diárias de ibuprofeno (Infarmed, 2013). Em crianças, o ibuprofeno oral é amplamente utilizado e é considerado, depois do paracetamol, o mais comum nas prescrições de pediatria hospitalar (Moriarty & Carroll, 2016). A posologia pediátrica difere de acordo com o tipo de tratamento, com o peso e idade da criança. As possíveis posologias recomendadas às crianças estão representadas na tabela 3 (Bushra & Aslam, 2010; Caramona et al., 2012).

| Tratamento | Peso (Kg) / Idade (anos) | Posologia |
|-------------------------|--------------------------|--|
| Dor e/ou febre | >7 Kg | 20 a 30 mg/Kg/dia, repartindo em 3-4 tomas diárias |
| | 1 - 2 Anos | 50 mg, 3-4x/dia |
| | 3 – 7 Anos | 100mg, 3-4x/dia |
| | 8 – 12 Anos | 200, 3-4x/dia |
| Artrite crónica juvenil | >7 Kg | 30 a 40 mg/Kg/dia, repartindo em 3-4 tomas diárias |

Tabela 3 Posologia do ibuprofeno em crianças, adaptado de (Caramona et al., 2012)

5.3. Toxicidade

5.3.1. Mecanismo de toxicidade

Após a introdução do ibuprofeno como medicamento de venda livre na década de 1980, este tornou-se uma das causas mais comuns de intoxicação pela sua ampla

utilização. No entanto, confirma-se que a maioria dos casos de intoxicação por ibuprofeno desenvolve poucas características clínicas significativas, para além de que são extremamente incomuns as intoxicações severas e letais (Hunter et al., 2011).

Em situações de intoxicação por AINE, ocorre uma inibição excessiva da COX-1 e, consequentemente, uma redução da síntese de PGs. Quer em intoxicação aguda quer crónica, o sistema gastrointestinal, renal e o SNC são predominantemente afectados. Quanto à toxicidade GI, esta deve-se à inibição excessiva de PGs pela redução da síntese de muco e bicarbonato, diminuindo o fluxo sanguíneo gástrico e estimulando a produção de ácido gástrico. Clinicamente manifesta-se desde náuseas e desconforto epigástrico até úlceras pépticas e hemorragias GI (Hunter et al., 2011).

Relativamente à nefrotoxicidade, esta está relacionada com a vasodilatação provocada pelas prostaglandinas nas arteríolas renais. É improvável o desenvolvimento de nefrotoxicidade em doentes com fluxo sanguíneo renal normal, uma vez que a preservação deste fluxo pelas PGs é insignificante. Porém, em caso de hipovolemia (redução de volume intravascular relacionado possivelmente com a emese) ou na presença de elevados níveis de angiotensina (ação vasoconstritora provocada por insuficiência cardíaca ou cirrose), a cooperação das PGs para a manutenção do fluxo sanguíneo renal fisiológico é fundamental. De modo a conservar a taxa de filtração glomerular (TFG) as prostaglandinas são afetadas, e a sua inibição possivelmente resulta em insuficiência renal (Hunter et al., 2011).

A acidose metabólica resultante da sobredose de AINEs, é independente da inibição da COX, no entanto, está relacionada com a acumulação de metabolitos ácidos. Esta pode ser exacerbada pela hipoperfusão tecidual, hipovolémia e pela atividade convulsiva resultante da toxicidade do SNC (Hunter et al., 2011). Quanto à toxicidade do SNC, as manifestações clínicas incluem episódios de sonolência, dor de cabeça, zumbidos e por distúrbios visuais (visão turva, nistagmo e diplopia) (Hunter et al., 2011).

Da inibição excessiva da COX-1 pode resultar anomalias hematológicas, nomeadamente a alteração do tempo de protrombina afetando a agregação plaquetária. Neste contexto, é fundamental ter atenção aos doentes com terapêuticas anticoagulantes

ou antiplaquetárias concorrentes, visto que apresentam um maior risco de hemorragias em caso de intoxicação aguda (Hunter et al., 2011).

5.3.2. Avaliação da intoxicação

Tem sido comprovado, através de diversos estudos, que a ingestão de doses inferiores a 100mg/kg de ibuprofeno possivelmente permanece assintomática. Por outro lado, na presença de ingestões superiores a 400mg/kg, cerca de 150 comprimidos de 200mg de ibuprofeno num adulto normal, têm a capacidade de provocar intoxicações severas. No entanto, não implica que doses maiores sejam letais. A toxicidade do ibuprofeno torna-se sintomática dentro de 4 horas após a administração de formulações de libertação imediata, enquanto que para preparações de libertação prolongada o início dos sintomas pode atrasar-se (Hunter et al., 2011; Levine, Khurana, & Ruha, 2010).

5.4. Tratamento

Apesar das intoxicações severas por ibuprofeno serem incomuns, é indispensável a sua identificação e tratamento em doentes que apresentem risco de desenvolver insuficiência renal, toxicidade neurológica ou acidose metabólica, pela ingestão maciça deste. Porém, é questionável a necessidade de tratamento quando a ingestão de pequenas quantidades de AINEs quer por crianças quer por adultos só se manifesta em efeitos gastrointestinais leves (Hunter et al., 2011).

Na presença de intoxicação por ibuprofeno torna-se essencial o conhecimento da quantidade de ibuprofeno ingerida, o tempo de ingestão e outras ingestões concomitantes. Devido à diversidade de produtos farmacêuticos que incluem na sua constituição ibuprofeno, AAS ou paracetamol, é fundamental verificar a presença destes no sangue, uma vez que a sua presença pode influenciar na gravidade da toxicidade. Exemplo disto é a presença de AAS numa intoxicação por ibuprofeno, que pela presença de salicilatos poderá induzir ao agravamento da acidose metabólica (Hunter et al., 2011). Portanto, é recomendável a análise da hemostasia, de testes da função renal e hepática, análise do equilíbrio eletrolítico e do estado ácido-base em doentes sintomáticos ou assintomáticos que tenham ingerido grandes quantidades de ibuprofeno. Principalmente, nos casos em que a sintomatologia compreende sonolência significativa e/outras manifestações neurológicas, deve-se verificar acidose metabólica através da gasometria arterial (Hunter et al., 2011).

O impacto do carvão ativado ou de outros métodos de descontaminação intestinal como tratamento das intoxicações por AINEs, ainda não foi provado, no entanto, a *Joint Position Statement of the American Academy of Clinical Toxicology and the European Association of Poisons Centers and Clinical Toxicologists* aconselha a sua utilização em doentes que se apresentem no serviço de urgência em menos de 1h, após uma ingestão significativa de AINEs de modo a reduzir a absorção do fármaco (Hunter et al., 2011).

Relativamente à toxicidade gastrointestinal, é recomendável aos doentes com vómitos ou clinicamente desidratados uma reidratação oral ou intravenosa, de maneira a manter a perfusão renal e a boa excreção urinária (Hunter et al., 2011).

Em situações de insuficiência renal e/ou de hipotensão é sugerida, primeiramente, a reposição de fluidos e a sua monitorização. No entanto, em casos de deterioração da função renal é recomendável, para além do tratamento de suporte, a terapia de reposição renal com hemodiálise ou hemofiltração (Hunter et al., 2011).

Na presença de acidose metabólica recomenda-se a reposição de líquidos, porém, quando é persistente pode ser necessário tratamento com bicarbonato de sódio intravenoso. Neste tratamento sugere-se a administração de 1 mL/Kg de solução de bicarbonato de sódio a 8,4% intravenoso, certificando a capacidade respiratória do doente, de modo a prevenir uma acidose respiratória resultante da acumulação de dióxido de carbono (Hunter et al., 2011).

Para o tratamento da toxicidade neurológica, nomeadamente, das convulsões que não terminam em menos de 2 minutos, é aconselhável a administração de benzodiazepinas (BZD) intravenosas, ou optar pela administração de fenobarbital sódico, como terapêutica de 2ª linha. A atividade de convulsão pode levar à necessidade de monitorização contínua do electroencefalograma (EEG), a intubação e ventilação de maneira a proteger as vias aéreas devido ao descontrolo da atividade convulsiva e ao coma (Hunter et al., 2011).

6. Paracetamol

6.1. Farmacologia

Paracetamol e acetaminofeno são dois nomes internacionais utilizados na Europa e nos EUA, respetivamente, do mesmo composto químico: N-acetil-para-aminofenol. Esta substância ativa pertence à classe terapêutica dos analgésicos e antipiréticos, que atuam a nível do SNC (Caramona et al., 2012).

De acordo com a escala analgésica da OMS, referente às recomendações de utilização de medicamentos analgésicos, o paracetamol foi colocado nos três passos de intensidade no tratamento da dor. Das diferentes intensidades da dor, o paracetamol como analgésico fraco em combinação com fármacos AINEs ou co-analgésicos (como a cafeína) é considerado um analgésico não opióide básico (1º Passo da Escala Analgésica). Quando a intensidade da dor se mantém ou agrava, o paracetamol é utilizado como analgésico em conjunto com fármacos opióides fracos (como a cafeína ou tramadol) ou fortes (como a morfina ou fentanil) correspondendo ao 2º e 3º Passo da Escala Analgésica (Jozwiak-Bebenista & Nowak, 2014; “WHO | World Health Organization,” 2017).

Geralmente, o paracetamol é o analgésico oral de primeira escolha para ser utilizado por longos períodos de tempo, no tratamento sintomático de dor leve a moderada, como acontece na osteoartrite, nas dores musculares ou tendinosas. No entanto, é o medicamento recomendado aos doentes a quem são contraindicados para a utilização de AINEs, nomeadamente, a doentes com problemas hemorrágicos, asmáticos, gastrointestinais com história de úlcera péptica, mulheres grávidas, a lactantes e a crianças com febre (Jozwiak-Bebenista & Nowak, 2014).

A popularidade atribuída ao paracetamol deve-se principalmente à sua eficácia, segurança e à sua tolerabilidade aos efeitos adversos quando é administrado corretamente nas doses terapêuticas recomendadas. No ambulatório estão disponíveis várias formulações incluindo comprimidos, comprimidos efervescentes, comprimidos de libertação modificada, xarope e supositórios direcionados para as crianças, e preparações intravenosas, podendo ser administradas através da via oral, retal e endovenosa (Graham, Davies, Day, Mohamudally, & Scott, 2013).

Geralmente, as reações adversas associadas à utilização de paracetamol são raras, uma vez que é bem tolerado em doses terapêuticas. No entanto, é possível ocorrer frequentemente efeitos gastrointestinais, como náuseas ou vômitos, diarreia ou obstipação e pirose. Raramente pode ocorrer rash cutâneo, tal como alterações hematológicas (Infarmed, 2017a).

Com a variedade de medicamentos existente é possível a ocorrência de interações medicamentosas, que justifiquem precaução quando administrados concomitantemente. Destas interações, encontramos as que ocorrem com substâncias indutoras de enzimas, tais como a carbamazepina, fenitoína, barbitúricos, assim como o abuso de ingestão de álcool que podem levar ao aumento de produção de metabolitos reativos, responsáveis pela toxicidade do paracetamol. Poderá ocorrer alteração nos valores de INR, em casos de co-administração de anticoagulantes orais e paracetamol (com 4g diários e mais de 4 dias de terapêutica). Por isso, é recomendável um aumento de monitorização de INR durante a terapêutica concomitante e 1 semana após o seu término (Sharma & Mehta, 2014).

A utilização de paracetamol é desaconselhada às pessoas com hipersensibilidade a este, a doentes com insuficiência renal e/ou hepática e a doentes alcoólico-dependentes (Caramona et al., 2012).

Apesar do paracetamol ter sido descoberto há mais de um século e a sua utilização na prática clínica seja cada vez maior, o seu mecanismo de ação ainda se encontra incerto. Pelas suas propriedades analgésicas e antipiréticas semelhantes às dos AINEs, o uso do paracetamol equipara-se à utilização destes, no entanto, não possui a sua atividade anti-inflamatória. Logo, quando é empregue nas doses adequadas não induz os efeitos adversos gastrointestinais dos AINEs, mas suprime a produção de prostaglandinas como os AINEs (Jozwiak-Bebenista & Nowak, 2014). Com o intuito de justificar os efeitos deste fármaco, têm sido desenvolvidas diversas teorias a partir de vários mecanismos de ação (Graham et al., 2013).

A teoria mais desenvolvida continua a ser a da inibição da ciclooxygenase a nível do SNC, com maior seletividade para a COX-2, inibindo a síntese das prostaglandinas (PGs) pelo paracetamol, funcionando perifericamente de modo a bloquear a produção de impulso da dor. A inibição da PGE2, no centro termoregulador do hipotálamo é

responsável pelo efeito antipirético do paracetamol. Recordando o mecanismo de ação dos AINEs convencionais, estes e os inibidores seletivos da COX-2, competem com o ácido araquidônico (AA) para se ligarem ao centro ativo da enzima COX, resultando a inibição desta. O paracetamol provavelmente funcionará como um fator redutor do catião ferry protoporfirina IX ($\text{Fe}^{4+}=\text{OPP}^{+}$) no local da peroxidase da enzima COX (Figura 4) (Jozwiak-Bebenista & Nowak, 2014).

Por sua vez, este irá gerar radicais de tirosina, Tyr385^{\bullet} , no local da COX da ciclooxigenase, radicais essenciais para a catalisação da reação de oxidação do AA. Esta teoria verificou que a inibição da COX pelo paracetamol, é dificultada na presença de grandes concentrações de peróxido, o que explica o facto de o paracetamol ser eficaz no SNC e em células endoteliais, onde as concentrações de peróxidos são baixas, e é ineficaz nos locais periféricos de inflamação, onde as concentrações de peróxido são altas (Graham et al., 2013).

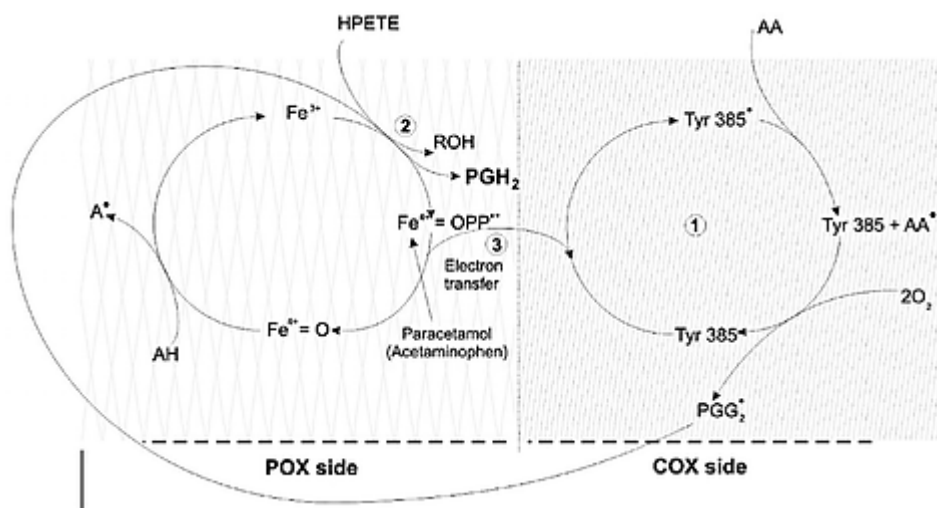


Figura 3 Inibição da síntese de PGs pelo paracetamol, adaptado de (Jozwiak-Bebenista & Nowak, 2014)

Alguns estudos foram desenvolvidos com o intuito de discutir o papel da existência de uma 3ª isoforma da COX, a COX-3, a nível cerebral, referindo que esta seria mais sensível ao paracetamol, apresentando assim, um papel importante no efeito deste. Porém, esta teoria só foi demonstrada em cães, não existindo dados suficientes que comprovem a sua evidência no organismo humano (Graham et al., 2013).

Pela inibição das ciclooxigenases, especialmente nas regiões periféricas, desenvolveram-se estudos que tentaram explicar a ação analgésica do paracetamol, a nível central, surgindo outros mecanismos de ação, nomeadamente a: ação mediada pelo

sistema serotoninérgico, modulação com recetores canabinóides do subtipo 1 (CB1) e a inibição do monóxido de azoto (NO).

Das possibilidades da ação do paracetamol, diversas pesquisas debateram sobre a ação mediadora por via serotoninérgica descendente da dor, confirmando o efeito estimulador indireto nesta via. A administração de paracetamol de forma aguda induz um aumento de níveis de serotonina, em várias regiões cerebrais provocando, assim, o seu efeito de analgesia (Sharma & Mehta, 2014).

Em relação à hipótese da ativação indireta dos recetores canabinóides do tipo 1 (CB1) a nível cerebral, o paracetamol não apresenta afinidade para estes recetores, este atua como um pró-fármaco, uma vez que um dos seus metabolitos ativos revela associação com o sistema endocanabinóide. O metabolito ativo com atividade semelhante à dos canabinóides, o N-araquidonoifenolamina (AM404), apresenta propriedade analgésica e antipirética. No entanto, este metabolito não atua diretamente nos recetores canabinóides mas sim como um ativador do recetor TRPV1 (ligando do CB1), inibindo a capturação de neurotransmissores canabinóides endógenos. A presença de AM404 induz o aumento dos níveis de canabinóides endógenos, que interferem na transmissão de estímulos nervosos e aumentam a atividade serotoninérgica, provocando maior antinocicepção e analgesia no cérebro, como também tem atividade antipirética (Jozwiak-Bebenista & Nowak, 2014).

Outro mecanismo que pode suportar o efeito analgésico do paracetamol refere-se à inibição do neurotransmissor NO a nível espinhal. O NO é produzido em resposta à ativação do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) e é responsável pela atividade nociceptiva neuronal, quando a sua síntese é inibida pelo paracetamol a percepção de dor é menor (Jozwiak-Bebenista & Nowak, 2014).

Deste modo, o mecanismo do paracetamol está relacionado não só com a inibição central das PGs, bem como pela ativação dos mecanismos de inibição da dor, anteriormente referidos.

Após a administração oral do paracetamol, a sua absorção ocorre ao longo do trato gastrointestinal, existindo algumas discrepâncias nas taxas de absorção entre os segmentos deste. Ainda que a velocidade de absorção seja dependente da velocidade de esvaziamento gástrico, a proporção de paracetamol que é absorvido no estômago é

insignificante. A maior parte do paracetamol é absorvida rapidamente no intestino delgado, principalmente, no duodeno e no jejuno. A absorção será mais rápida quanto mais rápido será o esvaziamento do estômago, por isso, esta pode ser influenciada por vários fatores como os alimentos, distúrbios gastrointestinais, idade, *stress*, gravidez, entre outros, atrasando o início da ação do paracetamol (Raffa, Pergolizzi, Taylor, Decker, & Patrick, 2014).

Após a administração oral de comprimidos de paracetamol, nas doses terapêuticas recomendadas, a concentração plasmática atinge valores máximos em cerca de 45 a 60 minutos. No entanto, quando é administrado sob forma líquida (xarope) ou de comprimidos de liberação moderada esta concentração pode ser atingida e após 30 minutos ou entre 60 a 120 minutos, respetivamente. Todavia, em caso de *overdose* estes valores podem-se prolongar (Bertolini et al., 2006).

O paracetamol quando administrado por via oral ou via retal tem a capacidade de produzir analgesia até 40 minutos, com efeito máximo após 1 hora da sua administração. Porém, o início e a duração da sua ação são imprevisíveis, devido à variação da biodisponibilidade entre estas vias, podendo variar de 63-89% para a via oral e 24-98% para a via retal. De modo a superar este dilema, na última década foi introduzida a administração de paracetamol por via intravenosa (i.v.), que pela sua facilidade de uso em situações onde a administração entérica é impossível, fortalece a sua posição na maioria dos planos anestésicos e pós-operatórios. Desta forma ultrapassou-se a questão de biodisponibilidade que limitava a velocidade de início de ação, visto que, quando for administrado por via i.v. o efeito analgésico ocorrerá dentro de 5 minutos, com efeito máximo em 40-60 minutos, e duração de 4-6h (Sharma & Mehta, 2014).

Este analgésico apresenta um tempo de semi-vida de eliminação de 2 horas em doses terapêuticas, enquanto em casos de hepatotoxicidade pode ir até 4 horas (Castanyer-Puig et al., 2007; Hodgman & Garrard, 2012). Apesar de apresentar uma elevada biodisponibilidade (desde 60 a 90%), esta é influenciada pelo efeito de primeira passagem pelo fígado, responsável por 20% da dose ingerida biodisponível, o que justifica a variabilidade da absorção entre indivíduos (Bertolini et al., 2006).

De forma homogênea, o paracetamol é distribuído pela maioria dos fluidos corporais, atravessa a barreira hematoencefálica tal como a barreira placentária (Bertolini et al., 2006). Mesmo assim, é o medicamento mais recomendado na terapêutica analgésica e antipirética na gravidez, no pós-parto e nos recém-nascidos. Apesar da sua eficácia, a ingestão de paracetamol na gravidez e no pós-parto é feita após uma avaliação da relação risco-benefício, tendo em conta que no leite materno ainda permanece uma baixa concentração de paracetamol (Allegaert & van den Anker, 2017).

No fígado, ocorre cerca de 90% da metabolização do paracetamol quando administrado nas doses terapêuticas. Predominantemente, o paracetamol é metabolizado pelas vias de glicuronidação (47-62%) e de sulfatação (25-36%), que dão origem ao ácido glucurónico e a conjugados de sulfato, respetivamente (Allegaert & van den Anker, 2017; García et al., 2014; Sandilands & Bateman, 2008). Para além destas vias, cerca de 8-10% de paracetamol é metabolizada por enzimas do citocromo P450 (CYP450), principalmente a CYP2E1 e a CYP3A4, resultando na formação de um metabolito intermediário reativo, o N-acetil-p-aminobenzoquinonimina (NAPQI), que é responsável pela hepatotoxicidade do fármaco (Allegaert & van den Anker, 2017; Kalsi, Wood, Waring, & Dargan, 2011). Em doses terapêuticas, este conjuga-se com a glutathione (GSH) isentando-se de toxicidade, os quais posteriormente são excretados na urina. No entanto, em caso de sobredosagem, a capacidade das principais vias de metabolização é excedida, e por conseguinte é produzido uma maior proporção de NAPQI. Desta forma, ocorre uma depleção dos reservatórios de GSH hepáticos, pela grande quantidade de NAPQI produzida. O NAPQI acumulado liga-se covalentemente às células hepáticas, irreversivelmente, provocando necrose hepatocelular, o que pode conduzir ao transplante hepático ou até mesmo à morte (Figura 4) (Cairney et al., 2016; García et al., 2014; Kalsi, Wood, Waring, & Dargan, 2011).

Quanto à excreção, a maior parte dos metabolitos conjugados inativos são eliminados na urina, tal como, menos de 5% do paracetamol é excretado inalterado (Allegaert & van den Anker, 2017; Bertolini et al., 2006).

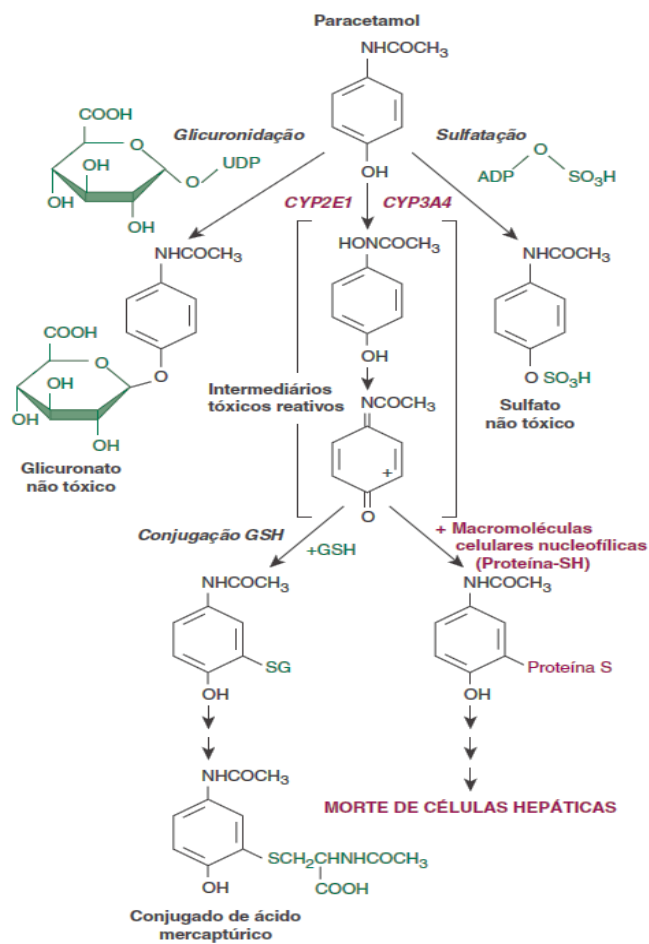


Figura 4 Metabolismo do paracetamol, vias de metabolização e metabólitos hepatotóxicos. GSH, glutationa. Adaptado de B. Katzung e A. Trevor "Farmacologia Básica e Clínica", 13ª Ed, McGraw Hill Education, 2017

6.2. Posologia

A posologia referente às crianças na administração oral paracetamol solicita cuidados especiais e doses adequadas, baseadas no peso corporal e na idade, tendo o cuidado de não ultrapassar as 5 tomas (2,6g) diárias (Tabela 5) (Jozwiak-Bebenista & Nowak, 2014; Lacy et al., 2004; Mendes, 2015).

| Idade | Peso corporal(Kg) | Dose de paracetamol por toma | Dose máxima de paracetamol em 24h |
|------------|-------------------|------------------------------|-----------------------------------|
| 3-6 meses | Até 7Kg | 70-100 mg | 350 mg |
| 7-12 meses | 8-10Kg | 100-150 mg | 500 mg |
| 2-3 anos | 11-15Kg | 150-200 mg | 750 mg |
| 4-6 anos | 16-22Kg | 200-300 mg | 1000 mg |
| 7-9 anos | 23-30Kg | 300-500 mg | 1500 mg |
| 10-12 anos | 31-40Kg | 400-600 mg | 2000 mg |
| >12 anos | >41Kg | 500-1000 mg | 3000 mg |

Tabela 4 Dose habitual dependente do peso corporal e da idade da criança, adaptado de(Infarmed, 2014).

Terapeuticamente, para os adultos é recomendada a administração oral de doses compreendidas entre 325 e 650mg a cada 4-6h se necessário, ou a toma única de 1000mg, 3-4x/dia. A dose máxima diária aconselhada é de 4g, contudo, se o doente sofrer de uma doença hepática, tiver dependência do álcool, estiver mal nutrido ou estar em jejum prolongado, a dose diária não deverá ultrapassar as 3g (Graham et al., 2013; Mendes, 2015; Sharma & Mehta, 2014).

Em doentes insuficientes hepáticos ou com cirrose, a utilização de paracetamol por estes deve ser feita com precaução. Normalmente é bem tolerado quando é administrado em doses baixas, evitando o uso crónico por estes doentes (Lacy et al., 2004; Sharma & Mehta, 2014). No que concerne à administração de paracetamol em insuficientes renais, a dose deve ser intervalada com a função renal do doente, ou seja, com a clearance de creatinina (Cl_{Cr}) do doente. Caso a Cl_{Cr} se encontre entre 10-50ml/min, as doses devem ser administradas com 6h de intervalo. Enquanto em $Cl_{Cr} < 10$ ml/min, o intervalo entre as doses deve ser de 8h (Lacy et al., 2004).

6.3. Toxicidade

6.3.1. Mecanismo de toxicidade

Apesar do paracetamol ser considerado um medicamento eficaz e seguro, nas doses adequadas, quando é utilizado inadequadamente, excedendo a dose máxima recomendada pode provocar toxicidade hepática, como lesões prejudicialmente graves a nível renal e cerebral (Mcgill, Jaeschke, & City, 2015; Sharma & Mehta, 2014). Na presença de concentrações de paracetamol $> 200\mu\text{g/ml}$ até 4horas após a ingestão ou $50\mu\text{g/ml}$ até 12h após a ingestão, há probabilidade de ocorrer hepatotoxicidade por intoxicação aguda (Lacy et al., 2004). A intoxicação por este pode resultar de uma sobredosagem accidental pela ingestão consecutiva de elevadas doses ou de uma única ingestão de dose excessiva de forma intencional (Bateman, 2016; Hodgman & Garrard, 2012). A toxicidade hepática severa induzida por paracetamol poderá ocorrer após a ingestão crónica de doses diárias de 5- 8g durante semanas, ou, por doses diárias de 3-4g durante 1 ano. No entanto, a administração de uma única dose de 10-15g num adulto pode induzir necrose hepática fulminante (Budnitz, Lovegrove, & Crosby, 2011; Infarmed, 2006; Lacy et al., 2004).

Em situação de intoxicação por paracetamol, o seu metabolismo e eliminação sofrem alteração. Nestas situações, como já foi abordado anteriormente, ocorre uma saturação das principais vias de metabolização, refletindo-se no aumento da desintoxicação do NAPQI. Quando esta se liga com a GSH, provoca o esgotamento das reservas de GSH no fígado, ficando este incapacitado para desintoxicar o metabolito reativo em excesso, a NAPQI (Coen, 2015). Outra forma de induzir hepatotoxicidade por intoxicação de paracetamol é através do *stress* oxidativo que provoca diminuição do efeito das enzimas antioxidantes, como a catálase e a glutathione peroxidase, aumentando a atividade e produção de Espécies Reativas de Oxigénio (ROS), como o peróxido de hidrogénio, superóxido e peroxinitrito (García et al., 2014). Sob outra perspetiva, a hepatotoxicidade pode ocorrer dentro das doses terapêuticas, e ser causada por deficiências de glutathione relacionada com má nutrição, indução de enzimas P450 por consumo excessivo de álcool ou pelo uso simultâneo de outros medicamentos (Sharma & Mehta, 2014).

6.3.2. Manifestações clínicas de toxicidade

Perante uma situação de sobredosagem, as primeiras manifestações que ocorrem incluem náuseas ou vômitos e dores fortes no abdómen (Infarmed, 2017a). Relativamente aos efeitos do paracetamol a nível renal, geralmente não são relevantes na maioria dos doentes. Embora raros, os efeitos renais mais frequentemente identificados numa intoxicação aguda incluem: insuficiência renal aguda, necrose tubular aguda e nefrite. Além de que a necrose tubular aguda possa estar associada ao uso crónico de paracetamol, concomitante a outros analgésicos. Estima-se que a toxicidade renal induzida pelo paracetamol esteja relacionada com a depleção da glutathione, tornando as células renais extremamente sensíveis ao *stress* oxidativo (Sharma & Mehta, 2014).

6.4. Tratamento:

Atualmente, o tratamento de intoxicações por paracetamol consiste na administração por via oral ou intravenosa (i.v.) de N-acetilcisteína (NAC), antídoto que é capaz de restabelecer os níveis de glutathione hepática, através do fornecimento de cisteína. Este tem a capacidade de prevenir lesões hepáticas quando é administrado numa dose baseada no peso corporal, logo após uma sobredosagem de paracetamol (Bateman, 2016; Cairney et al., 2016; Hodgman & Garrard, 2012).

A decisão de iniciar a terapêutica com NAC num doente com intoxicação aguda por paracetamol é baseada na concentração plasmática deste (Cairney et al., 2016). Em 1975, foi desenvolvido um nomograma por Rumack e Matthew que representa a relação entre a probabilidade de ocorrer lesão hepática e a concentração plasmática de paracetamol. Rumack e Matthew recomendavam o tratamento com o antídoto NAC, quando a concentração de paracetamol se encontrava acima da linha de tratamento, linha que conectava 200 µg/mL às 4h e 50 µg/mL às 12h após a ingestão do paracetamol (Figura 5). Apesar das suas adaptações subsequentes de diferentes diretrizes, é a partir da interpretação deste nomograma que se baseia a tomada de decisão de tratamento (Figura 6) (Levine et al., 2017).

O estudo de Levine et al. (2017) é um exemplo das alterações ao nomograma de Rumack-Matthew. O mesmo foi realizado em 8 departamentos de emergência nos EUA, em doentes de idade superior a 14 anos que se apresentassem com uma intoxicação aguda por paracetamol. Levine et al.(2017) verificou que, se os EUA aceitassem a redução do limiar de tratamento de 150 µg/mL (linha de tratamento atual nos EUA) para 100 µg/mL (linha de tratamento adaptada pelo Reino Unido) (Figura 5) haveria um aumento significativo quanto ao número de doentes a tratar anualmente, nomeadamente, mais de 4500 doentes. É certo que ao reduzir o limiar de tratamento, resultará no aumento de referências de doentes nos departamentos de emergência, tal como nas incidências nos centros de antiveneno para reencaminhamento e acompanhamento. No entanto, este estudo não justificou o acréscimo das incidências de doentes que se situavam abaixo da linha de tratamento, como também o aumento dos custos de saúde (Levine et al., 2017). A redução do limiar de tratamento foi concebida com o intuito de eliminar a possibilidade de ocorrer hepatotoxicidade. Apesar de não fazer parte do objetivo deste estudo avaliar a eficácia desta alteração, os doentes com concentração inferior a 150 µg/mL após 4 horas da ingestão de paracetamol, geralmente, não é expectável a ocorrência de hepatotoxicidade. Caso contrário, há que ter em atenção a probabilidade de erro na história do doente, em vez da falha do nomograma. Deste estudo é oportuno referir que não existem dados publicados que demonstrem a melhoria clínica quando o limiar de tratamento é alterado para 100 µg/mL em vez de 150 µg/ml (Levine et al., 2017).

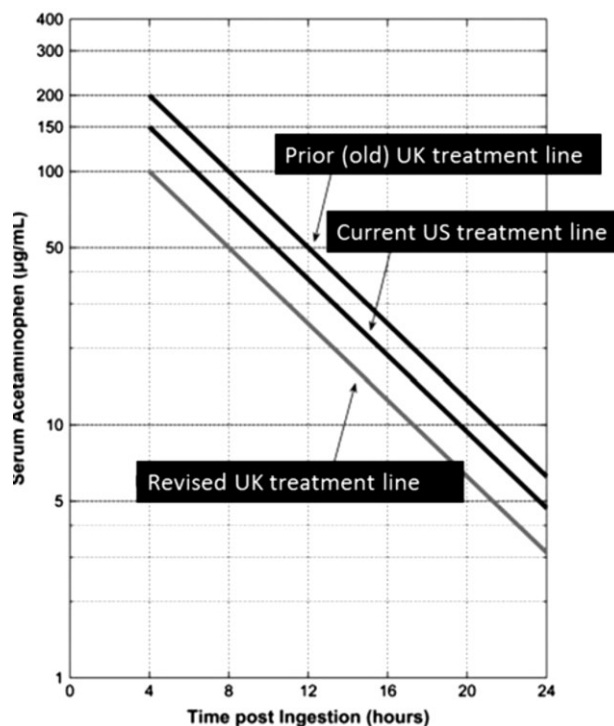


Figura 5 Representação do nomograma de Rumack-Matthew, incluído outras adaptações, retirado de (Levine et al., 2017)

Segundo o estudo de Cairney et al. (2016), para atingir a dose correta de NAC a administrar é essencial uma estratificação dos doentes, separando os que apresentavam elevado risco com os tratamentos abusivos, dos com baixo risco, de modo a precaver possíveis reações adversas indesejáveis, particularmente, náuseas, vômitos e reações anafiláticas. Estas reações indesejáveis podem levar à interrupção ou recusa do tratamento pelo doente, e consequentemente a longas estadias no hospital. Por isso, os regimes terapêuticos com este antídoto conduzem a uma ocupação significativa de camas no hospital, ou seja, a um aumento adicional nos custos dos Cuidados de Saúde, pelo tempo indeterminado que os doentes nelas ocupam (Cairney et al., 2016; Koppen et al., 2014). Apesar deste estudo não definir quando se deve administrar NAC adicional numa determinada concentração de paracetamol, ou a quantidade adicional de NAC a utilizar em qualquer doente, os dados sugerem que os doentes que se situam abaixo da linha do nomograma de 200 µg/ml respondem de forma idêntica às doses presentes de NAC. A dose de NAC é, então, determinada pelo peso corporal, dose ingerida, concentração de paracetamol ou pela presença de lesão hepática (Cairney et al., 2016).

Relativamente à administração intravenosa de NAC, Hodgman & Garrad (2012) recomenda a dose carga para adultos de 150mg/kg em 200mL de diluente em perfusão durante 1 hora, passando para uma taxa de 12,5 mg / kg / h durante 4 horas, seguida de

6,25 mg/kg/h durante 16 horas. No que concerne à terapêutica NAC oral, é recomendável a administração de 140mg/kg, seguida de 70mg/kg repetida a dose a cada 4h, até às 18 doses (Hodgman & Garrard, 2012). Para além destes esquemas, outras hipóteses de dosagens foram desenvolvidas, porém, são imprescindíveis estudos adicionais que abordem o benefício de doses mais altas de NAC em doentes com lesões hepáticas. De acordo com o estudo de Cairney et al., foi sugerida a diferença entre a terapêutica de NAC intravenosa e oral, no qual refere que NAC oral apresenta uma eficácia superior nos doentes que se apresentem até 18h após a sobredosagem (Cairney et al., 2016).

Visto que a intoxicação aguda por paracetamol é uma das causas de emergência médica comum, torna-se indispensável o desenvolvimento de novos estudos clínicos que investiguem e aperfeiçoem a dosagem de NAC a administrar em ambos os espectros da sobredosagem, de modo a garantir uma dose adequada aos doentes de maior exposição ao paracetamol e a evitar tratamentos desnecessários a doentes de baixo risco (Cairney et al., 2016).

7. Centros de Informação Anti-Venenos

É indiscutível que a ocorrência de intoxicações humanas constitui um sério problema de saúde pública, e por isso, é indispensável avaliar, gerir e prevenir os riscos que as contaminações com agentes químicos podem provocar.

Desde o fim da Segunda Guerra Mundial, que se iniciou um aumento da incidência de intoxicações associado ao rápido desenvolvimento de produtos químicos e de novos medicamentos. Foi em 1949, que surgiu o primeiro centro de informação sobre venenos nos Países Baixos, devido à não familiarização da maioria dos profissionais de saúde sobre a gestão das intoxicações. Desde então, os centros antivenenos dispersaram-se pelos países industrializados da América, Europa e da Australásia (“WHO- Poisons centres,” 2016).

Segundo a OMS, os centros antivenenos são fontes de conhecimento sobre o diagnóstico e o controlo de intoxicações, reúnem dados exclusivamente centrados sobre substâncias e exposições tóxicas., oferecem um serviço especializado aos profissionais de saúde, e em muitos países, ao público em geral. De modo a priorizar estratégias de intervenção preventivas de intoxicações, os centros anti-venenos são responsáveis por identificar e caracterizar a sua epidemiologia, minimizar as consequências dos incidentes tóxicos na saúde e controlar a exposição de químicos tóxicos. É a partir destas funções, que estes centros de informação apresentam um papel fundamental não só na saúde pública como na segurança química (“WHO- Poisons centres,” 2016).

De acordo do Programa Internacional de Segurança Química (IPCS), a OMS estabelece bases científicas capazes de fazer uma boa gestão de produtos químicos, de modo a reforçar a segurança química. Das atividades que estão incluídas no IPCS, destaca-se a promoção e fortalecimento dos centros antivenenos, realizada no âmbito do programa IPCS INTOX. Esta atividade é executada através da partilha mútua de dados e informações de intoxicações nos centros antivenenos e através do desenvolvimento do manual de prática dos centros antivenenos (“WHO | International Programme on Chemical Safety,” 2017).

Nas últimas décadas, de acordo com a OMS, o desenvolvimento de novos centros antivenenos foi pouco notável e desde junho de 2016, somente 45% dos Estados-Membro possuem um centro de antivenenos, correspondendo aproximadamente a 310

centros a nível mundial. Segundo o diretório mundial de centros antivenenos (Figura 6) é notável a inexistência de centros antivenenos nas regiões: Africana, do Mediterrâneo Oriental e do Pacífico Ocidental, daí ser prioritário o estabelecimento de novos centros (“WHO | World directory of poisons centres,” 2016).

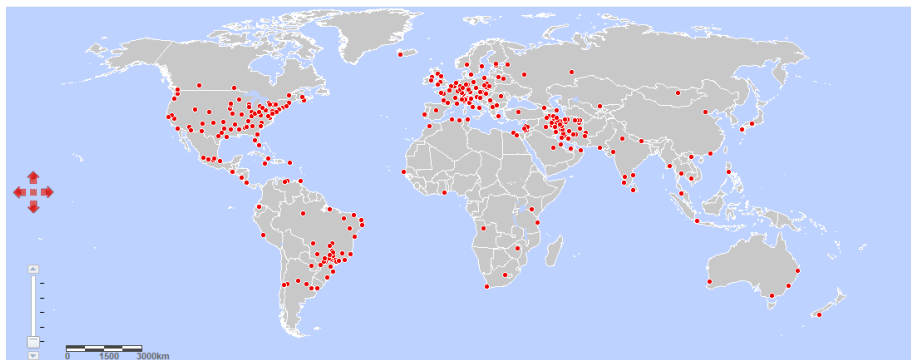


Figura 6 Diretório mundial de centros de antivenenos em 31 de agosto de 2016, Adaptado de (“WHO | World directory of poisons centres,” 2016)

No que diz respeito à estrutura e à função dos centros antivenenos, o único requisito mínimo obrigatório passa por ter um encargo informativo sobre intoxicações, isto é, a única semelhança entre todos os centros antivenenos é o facto de disponibilizarem um grande conjunto de informação toxicológica (“WHO | International Programme on Chemical Safety,” 2017).

Relativamente a Portugal, o médico Filipe Vaz fundou, em 1963, o serviço privado SOS-Centro Informativo de Intoxicações. Cedido mais tarde ao Instituto Nacional de Emergência Médica (INEM) e a 16 de junho de 1982, foi criado o Centro de Informação Antivenenos (CIAV). Especializado em toxicologia, presta informação e orientação necessária para uma abordagem correta e eficaz perante uma intoxicação, quer em humanos quer em animais. Em tempo útil, concede informações necessárias e adaptadas a profissionais de saúde ou ao público em geral, exclusivamente por via telefónica, e disponibiliza no portal eletrónico do INEM conselhos vantajosos na prevenção de intoxicações e técnicas de primeiros socorros. É o único centro médico do INEM nacional acessível 24 horas por dia, durante todo o ano através do contacto 808 250 143 (“CIAV - INEM,” 2017).

Por último, é indispensável mencionar o papel fundamental que o CIAV teve na realização desta monografia pelo fornecimento e disponibilização de dados relativos a intoxicações medicamentosas em Portugal, tal como pela sua simpatia e disponibilidade em ajudar.

8. Epidemiologia das intoxicações em Portugal

De modo a obter um panorama epidemiológico das intoxicações em Portugal, a CODU e o CIAV disponibilizam dados referentes ao número de consultas médicas realizadas anualmente, mensalmente e diariamente (CODU & INEM, 2017).

Ao analisarmos a evolução do número de consultas em casos de intoxicação, deparamo-nos com uma estabilização de consultas desde 2012 até 2016, rondando as 32000 chamadas anuais (Figura 7) (CODU & INEM, 2017). Em 2017 já se contabilizaram mais de 20 mil chamadas recebidas no CIAV, em média cerca de 82 chamadas diárias, e mais de 80% destas consultas estavam relacionadas com intoxicações medicamentosas (CIAV, 2017). Em 2016, os utentes eram os principais consultantes das chamadas recebidas, cerca de 40,21% das chamadas, seguidos pelos profissionais de saúde e por operadores do CODU, com 22,65% e 22,32% das chamadas, respectivamente. Neste ano verificou-se que os meses de janeiro, maio, julho e agosto foram os que se registou maior incidência de chamadas (“CIAV - INEM,” 2017).

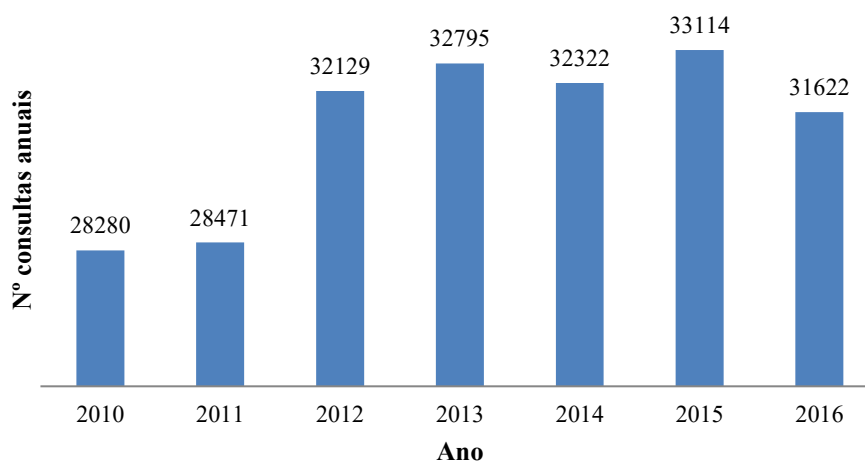


Figura 7 Evolução anual do número de consultas em Portugal (2010 -2016). Fonte: CIAV

Relativamente à distribuição das intoxicações por faixa etária e por género, Portugal não é exceção, onde as crianças são o grupo com maior incidência, verificando-se maior prevalência nas idades entre os 2 e 4 anos (Figura 8) (“CIAV - INEM,” 2017). É compreensível ser este grupo o mais afetado, devido à facilidade de acesso a todo o tipo de produtos, a imaturidade da criança leva à descoberta de novas coisas, não só pela visão, pelo toque como também pelo gosto espontâneo (Terms,

2016). Frequentemente, estas intoxicações são consideradas como acidentais, além disso, a maioria dos envenenamentos ocorridos em crianças menores de 6anos é de origem iatrogénica (Vale & Bradberry, 2015). Quanto à distribuição por género verificou-se uma maior incidência do sexo feminino, representando cerca de 59,7% das intoxicações.

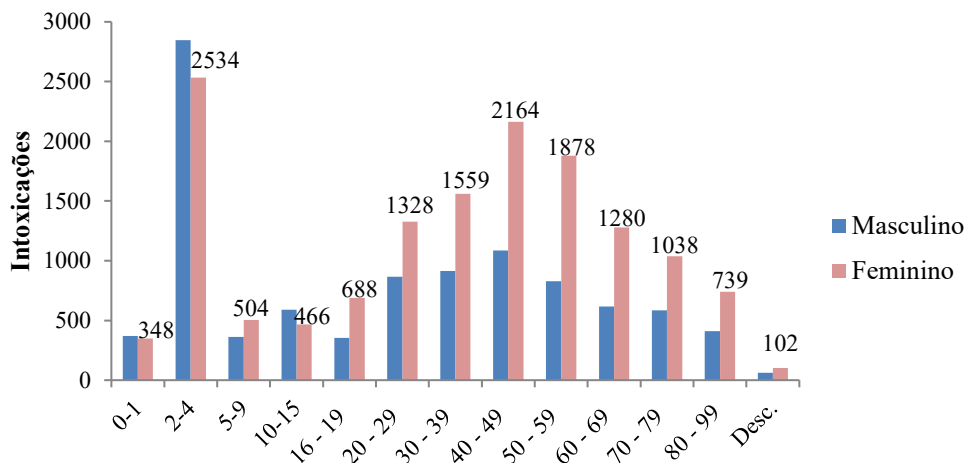


Figura 8 Distribuição das intoxicações por faixa etária e por género em 2016, Fonte: CIAV

Ao analisarmos a incidência de intoxicações no ano de 2016 pelos 3 segmentos etários: jovens (0 aos 15 anos), população ativa (16 aos 69anos) e idosos (> 70 anos), concluímos que é na faixa da população ativa que encontramos uma maior frequência de intoxicações. É expectável e compreensível esta incidência, pois de acordo com estudos epidemiológicos, deparamo-nos com um aumento de consumo de medicamentos, nomeadamente, antipsicóticos, um maior risco de suicídio por autoenvenenamento e um maior consumo de substâncias de abuso (Finkelstein, EM, Hollands, & al, 2015; Toft, Horwitz, & Dalhoff, 2017). Outras causas prováveis que justifiquem esta incidência podem estar relacionadas com o desemprego sofrido por esta faixa etária levando, consequentemente, a estados depressivos (“Portal do Instituto Nacional de Estatística,” 2017).

Como foi referido anteriormente, as crianças <6anos representam uma percentagem desproporcional dos casos, ainda assim, todas as faixas etárias são afetadas pela intoxicação, desde os lactentes aos idosos. Em última análise resta-nos o grupo da população idosa que, apesar de ser o menos afetado (11%), requer especial atenção, tal como a população jovem. É através da senescência, do aumento dos distúrbios

acarretados e da diminuição de mecanismos homeostáticos que ocorre uma perda das reservas orgânicas e uma diminuição da funcionalidade de alguns órgãos, tornando esta população um grupo de risco. Por conseguinte, devido às alterações fisiológicas que ocorrem no ciclo de vida dos idosos, estes compartilham mais riscos com a população pediátrica do que com os adultos mais jovens (Rana, Bonasera, & Bordelon, 2017).

De maneira a generalizar este paradigma foi possível, através dos dados disponíveis, comparar a epidemiologia das intoxicações em Portugal e em Espanha, no ano de 2015. Neste ano, registou-se em Espanha um número de consultas exuberante, cerca de 1.175.000 consultas, comparativamente a Portugal. No entanto, quanto à distribuição das intoxicações por segmentos etários não há diferenças significativas, ou seja, as crianças continuam a ser o grupo mais afetado por estas, seguidas da população ativa e dos idosos. Tal como no género, é o sexo feminino que apresenta maior incidência nas intoxicações, situação idêntica a Portugal. Apesar do contexto em que ocorrem as intoxicações variar de país para país, as intoxicações acidentais apresentam maior ocorrência quer em Portugal quer em Espanha (Figura 9). De acordo com a Figura 9, confirmamos que os envenenamentos voluntários são cerca de 30% mais frequentes em Portugal do que em Espanha, o que nos sugere um maior número de pensamentos suicidas por parte dos portugueses. Poderemos questionar esta diferença como uma consequência da crise económica que o país atravessou nos últimos anos? Esta suposição tem sentido se correlacionarmos o número de intoxicações voluntárias, dados obtidos pelo CIAV, com o número de suicídios ocorridos no ano de 2015 (“Portal do Instituto Nacional de Estatística,” 2017). Ou esta diferença poderá estar relacionada também com questões culturais que diferenciam Portugal de Espanha? A casuística destas intoxicações não é conhecida, o que nos dá possibilidade de especular diversas causas.

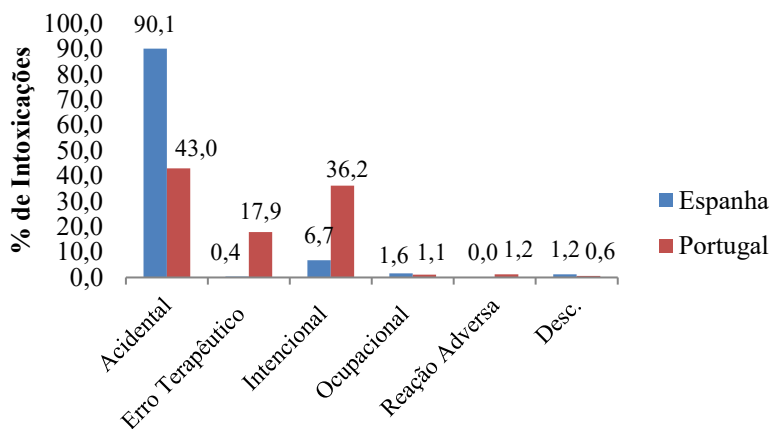


Figura 9- Circunstâncias das intoxicações em Espanha e em Portugal em 2015. Fonte: (“Centro de Informação Antivenenos Categoria - INEM,” 2017; INT Ciencias Forenses, 2015)

Relativamente a Portugal (Figura 10), nos últimos dois anos, é possível verificar que, geralmente, as intoxicações acidentais são mais frequentes nas crianças e as voluntárias nos adultos. É notável que as intoxicações acidentais nas crianças ocorrem maioritariamente em casa, lugar onde passam maior parte do seu tempo, e quando estas não são bem vigiadas correm o risco de ingerir compostos que as podem envenenar. Os medicamentos quando estão ao alcance destas são um bom exemplo de envenenamento (Nouhjah, Kalhori, & Saki, 2017). No que diz respeito à ocorrência das intoxicações intencionais em crianças, é possível que esta esteja relacionada com a experimentação de substâncias de abuso por parte dos jovens, de maneira a serem aceites por outros mais velhos, ou como forma de fugir a problemas familiares e escolares (Hernández et al., 2016).

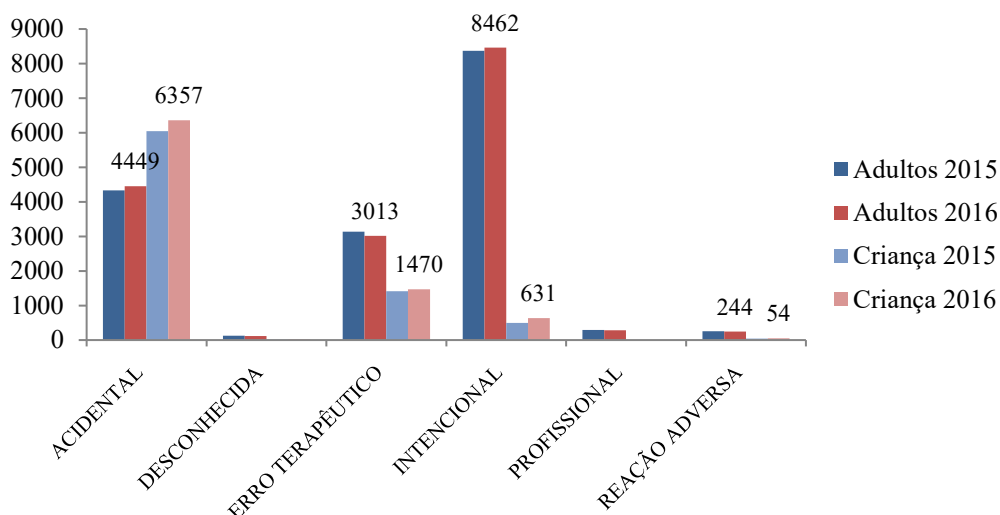


Figura 10 Circunstâncias das intoxicações por faixas etárias em 2015 e 2016, Fonte: CIAV

Quanto às vias de administração, tanto em Portugal como em Espanha, as vias mais comuns correspondem sem dúvida à via digestiva e respiratória, ainda que a via digestiva predomine na maioria das intoxicações, correspondendo a 83,8% e 83,5% das intoxicações, respectivamente. Do mesmo modo, no ano de 2016 em Portugal não se verificou discrepâncias significativas quanto às principais vias de administração, continuando a predominar a via oral (“CIAV - INEM,” 2017).

Tanto em Portugal como em Espanha, o local primordial de exposição ao agente tóxico foi e continua a ser o ambiente doméstico, visto que é nele que se alojam vários fatores de risco para intoxicações acidentais, desde a exposição a produtos de limpeza corrosivos até ao fácil acesso a medicamentos.

Ao considerarmos os tipos de tóxicos envolvidos nas intoxicações nestes dois países constatou-se que, no ano de 2015, em Portugal predominavam os medicamentos (45%) e os pesticidas (40%), enquanto em Espanha dominavam os medicamentos (51,8%) e os produtos de limpeza (19,4%). Porém, no ano de 2016, a distribuição das intoxicações por agente tóxico sofreu alterações mínimas no que diz respeito a Portugal (Figura 11), verificando que o segundo agente com maior prevalência foram os produtos de utilização doméstica e industrial (15,22%) (“CIAV - INEM,” 2017; Raymundo, 2015).

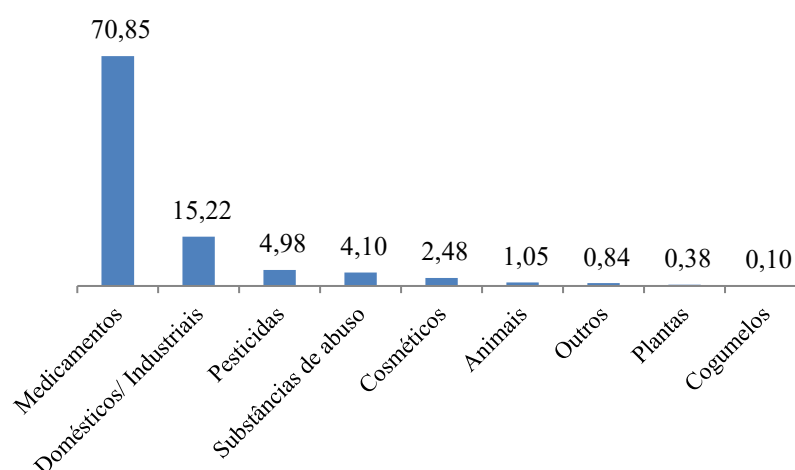


Figura 11 Agentes das intoxicações em Portugal em 2016. Fonte: CIAV

Como já fora referido, os medicamentos são os agentes tóxicos com maior incidência, não só em Portugal e Espanha, como mundialmente. Através dos dados disponíveis nestes dois países verificou-se que os fármacos com ação no SNC eram

comummente encontrados nas intoxicações. Dentro desta classe encontramos especialmente fármacos implicados nas intoxicações acidentais pediátricas, os analgésicos e antipiréticos, e os envolvidos nas intoxicações voluntárias nos adultos, ansiolíticos e antidepressivos (Raymundo, 2015).

Os dados relativos às intoxicações de Espanha, no ano de 2015, mostraram-se insuficientes para uma análise mais aprofundada, em termos dos medicamentos analgésicos envolvidos nestas. Visto que a presente monografia é direcionada às intoxicações por analgésicos, na Figura 12 está representada a distribuição das intoxicações por medicamentos em Portugal no ano de 2015, enquanto a Figura 1 corresponde à distribuição de 2016. Inicialmente foi solicitado ao CIAV dados relativos às intoxicações ocorridas pelos analgésicos anteriormente escolhidos nos últimos 3 anos em Portugal, com o intuito de analisar a variação das intoxicações ocorridas. No entanto, o CIAV não conseguiu disponibilizar toda a informação necessária e, consequentemente, não foi possível tirar as conclusões pretendidas quanto às variações das intoxicações.

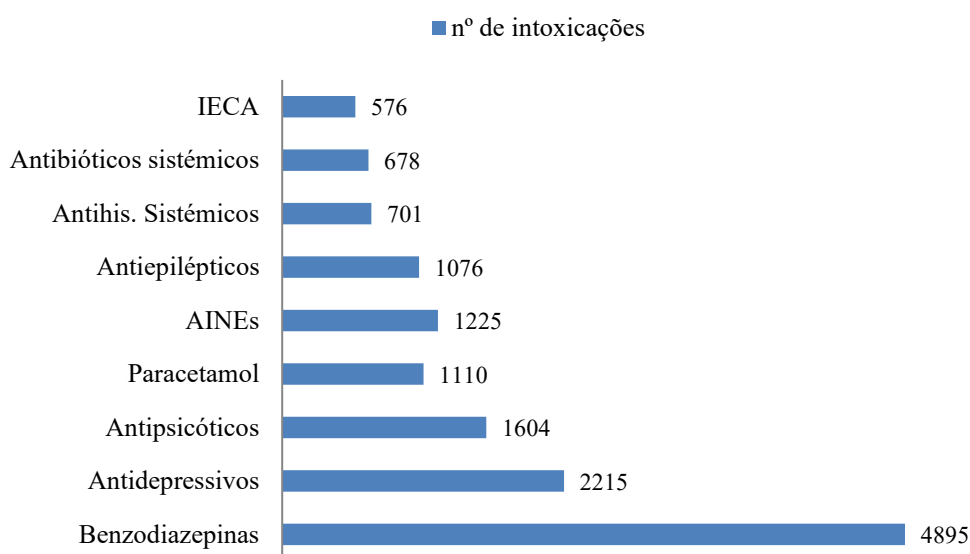


Figura 12-Distribuição das intoxicações por medicamentos em Portugal em 2015. Fonte: CIAV

Dos dados relativos às intoxicações ocorridas em Portugal no ano de 2016 pelos 3 analgésicos (Tabela 5) verificamos que do total de casos referenciados, o paracetamol é o que apresenta maior incidência, seguido do ibuprofeno e por fim pelo AAS. O género feminino continua a ser o mais afetado, provavelmente por ser o mais suscetível a episódios com maior frequência de dor leve a moderada, como a dor de cabeça e

dismenorreia, comparativamente com o género masculino. Quanto à distribuição por região verifica-se maior número de casos de intoxicações no sul, esta incidência é expectável pelo facto de ser nesta região a residência de muita população idosa e por ser um dos principais pontos do turismo português. Relativamente às circunstâncias em que ocorreram as intoxicações pelos analgésicos destacam-se as intoxicações intencionais e as resultantes de erros terapêuticos. Tendo em atenção a predominância das intoxicações causadas por erro terapêutico, o farmacêutico poderá intervir e apresentar um papel crucial na prevenção destas intoxicações através de apoio educacional e programas de revisão à terapêutica.

| | | AAS | Paracetamol | Ibuprofeno |
|----------------------|-------------------------|------------|--------------------|-------------------|
| Total | | 104 | 1000 | 764 |
| | Adulto | 88 | 628 | 440 |
| | Criança | 16 | 372 | 324 |
| Género | | | | |
| | Masculino | 40 | 388 | 321 |
| | Feminino | 64 | 612 | 443 |
| Idades | | | | |
| | 1 -- 4 | 8 | 121 | 121 |
| | 5 -- 9 | 4 | 104 | 87 |
| | 10 -- 15 | 2 | 100 | 88 |
| | 16 -- 19 | 5 | 149 | 99 |
| | 20 -- 40 | 30 | 305 | 223 |
| | 41 -- 60 | 21 | 143 | 119 |
| | > 61 | 34 | 83 | 27 |
| Regiões | | | | |
| | Norte | 30 | 291 | 199 |
| | Centro | 16 | 183 | 129 |
| | Sul | 54 | 495 | 377 |
| | Açores | 2 | 14 | 18 |
| | Madeira | 2 | 1 | 1 |
| | Desconhecido | 0 | 16 | 40 |
| Circunstância | | | | |
| | Acidental | 21 | 143 | 159 |
| | Intencional | 40 | 488 | 342 |
| | Reação adversa | 3 | 9 | 12 |
| | Erro Terapêutico | 40 | 353 | 251 |
| | Desconhecido | 0 | 16 | 0 |
| Época do ano | | | | |
| | Verão | 57 | 493 | 350 |
| | Inverno | 47 | 507 | 414 |

Tabela 5-Dados recolhidos das intoxicações pelos 3 analgésicos eleitos pelo CIAV no ano 2016, Fonte:("CIAV - INEM," 2017)

9. Papel do farmacêutico na prevenção das intoxicações

Desde que a atividade farmacêutica deixou de estar relacionada exclusivamente com a preparação oficial de medicamentos e de substâncias medicamentosas, começou a centralizar-se cada vez mais no cidadão. Desenvolveram-se progressivamente serviços de apoio direcionados essencialmente à comunidade por parte da farmácia, sendo assim reconhecida por farmácia comunitária (“A Farmácia Comunitária -Ordem dos Farmacêuticos,” n.d.).

A prática farmacêutica é cada vez mais diversificada e esta pode variar de país para país. Portugal é considerado um dos países europeus com maior espectro de serviços farmacêuticos. A farmácia é a principal responsável pelo acesso ao medicamento e pela prestação de cuidados de saúde de qualidade, onde o farmacêutico é privilegiado pela sua capacidade de intervir em áreas relacionadas com a gestão e optimização da terapêutica, administração de medicamentos, análises clínicas ou de outra natureza, deteção precoce de problemas de saúde, identificação de grupos de risco e promoção da saúde (“A Farmácia Comunitária -Ordem dos Farmacêuticos,” n.d.; Ordem dos Farmacêuticos, 1998).

O utente, como uma entidade biológica e humana complexa, requer de um profissional de saúde dedicado a detetar, solucionar e prevenir problemas relativos a medicamentos, de modo a evitar todas as ocasiões que, durante a utilização destes, possam induzir a recursos de saúde evitáveis, particularmente a hospitalizações. É neste contexto que o farmacêutico assume esta responsabilidade, participando ativamente na prestação de cuidados de saúde individualizados e personalizados a cada doente (Figueiredo, Castel-Branco, Fernandez-Llimós, & Caramona, 2014; Ordem dos Farmacêuticos, 2016).

Reconhecido o impacto das intoxicações por analgésicos como um sério problema de saúde pública, o farmacêutico apresenta um papel crucial na sua prevenção. A prática farmacêutica no que concerne às intoxicações medicamentosas, particularmente por analgésicos apresenta uma vertente preventiva pela implementação de estratégias que identifiquem o uso inapropriado de medicamentos que possa provocar hospitalizações desnecessárias (Ordem dos Farmacêuticos, 2016). Neste sentido, as estratégias preventivas devem ser direcionadas, concretas e sistematizadas segundo os

grupos de risco a que os doentes pertencem, ou seja, os grupos com maior susceptibilidade em desenvolverem intoxicações, tais como as crianças e os idosos (“CIAV - INEM,” 2017).

Visto que a maioria das intoxicações acidentais ocorre em crianças pela ingestão de medicamentos ou produtos domésticos de fácil acesso, torna-se imprescindível educar e transmitir alguns conselhos aos pais ou responsáveis pela criança de maneira a evitar estas situações indesejáveis (Pediatria et al., 2015). De maneira a prevenir as intoxicações pediátricas, o farmacêutico deverá salientar a importância do cumprimento rigoroso das recomendações médicas referentes às doses prescritas, à duração do tratamento e o armazenamento correto dos medicamentos fora do alcance das crianças (Mendes, 2015). O armazenamento seguro de medicamentos ou produtos domésticos diminui acentuadamente o risco de ingestão acidental, comparativamente à supervisão dos pais ou do responsável pela criança, sendo considerado uma estratégia efetiva na prevenção de intoxicações (Pediatria et al., 2015). O apoio educacional transmitido aos responsáveis da criança pelo farmacêutico é vantajoso na melhoria de um armazenamento seguro destes agentes, e poderá ser obtido através de atividades educacionais realizadas na farmácia comunitária (formações), de folhetos informativos alusivos a este tema e da orientação a fontes de informação especializadas na área de toxicologia, assim como o CIAV que dispõe recomendações preventivas através do seu portal electrónico, bem como por linha telefónica (“CIAV - INEM,” 2017). O farmacêutico deverá também aconselhar os responsáveis pela criança face a alguns procedimentos:

- Não tomar a medicação à frente da mesma, nem nunca se referirem ao medicamento como um “doce” ou outro nome atrativo;
- Manter os medicamentos nas embalagens originais, não descartar o folheto informativo (FI), seringas ou copos de medida que estão incluídas na embalagem;
- Dar preferência quer a produtos farmacêuticos quer domésticos com tampas e fechos de segurança;
- Descartarem qualquer excesso de medicação desnecessária e evitar que medicamentos fiquem expostos em locais sem vigilância, como malas ou

casacos, de maneira a que a criança o possa encontrar (Pediatría et al., 2015; Simón, 2016).

Outro grupo etário a ter especial precaução é, como já referido, o dos idosos. É o grupo que apresenta maior prevalência de múltiplas doenças crónicas, acompanhadas de complicações indesejáveis devido às alterações fisiológicas, particularmente em termos da farmacocinética e farmacodinâmica (Ordem dos Farmacêuticos, 2016). A polimedicação associada às múltiplas doenças crónicas, tal como a utilização inapropriada dos medicamentos pelos idosos, torna este grupo mais vulnerável às reações adversas, aumentando a morbilidade e a recorrer a outros cuidados de saúde, como hospitalizações evitáveis. Neste contexto, é de extrema importância a intervenção do farmacêutico na gestão da doença crónica e na prestação de cuidados que se destinam a detetar, resolver e prevenir problemas relacionados com medicamentos (Ordem dos Farmacêuticos, 2016). Surge então a necessidade da implementação de programas de revisão da terapêutica, que comprometem o uso adequado, efetivo e seguro dos medicamentos, com o intuito de otimizar a terapêutica e, consequentemente os resultados clínicos, diminuindo o desperdício por erros de medicação. Neste âmbito, o farmacêutico desenvolverá recomendações que irão promover melhorias de desempenho na prescrição, de acordo com as atuais evidências científicas, e garantir que a medicação é apenas alterada quando necessário (Ordem dos Farmacêuticos, 2016). Para além destes programas preventivos, outra estratégia a optar nestes doentes é o reenaminhamento para programas de adesão à terapêutica, como a Preparação Individualizada da Medicação (PIM) e envio de avisos por via SMS (“A Farmácia Comunitária -Ordem dos Farmacêuticos,” n.d.).

Em qualquer comunidade, a automedicação é uma prática comum que é influenciada pelo nível de conhecimentos da população, bem como pela falta da disponibilidade dos serviços médicos, ao elevado custo da medicação prescrita e ao fácil acesso a MNSRM, sendo estas as principais causas que justificam o cidadão a se automedicar para tratar situações de doença leve a moderada.

Dos diversos medicamentos OTC, o paracetamol e a aspirina são os mais pedidos sem receita médica e representam não só um fardo económico como para a saúde pública, pelo uso inapropriado destes dois medicamentos (Zamir & Nadeem, 2016). Neste contexto, o farmacêutico deverá saber identificar casos de automedicação,

tentar perceber para que fim o medicamento irá ser utilizado, prestando informações relativas ao medicamento, reforçando qual a dose indicada para o indivíduo, qual a dose máxima diária e o tempo da terapêutica instituída (Zamir & Nadeem, 2016).

Relativamente às intoxicações voluntárias, a sua ocorrência não é possível de prevenir, no entanto, o farmacêutico, perante indivíduos psicologicamente alterados poderá aconselhar e direccionar estes para serviços especializados do foro psicológico.

10. Conclusão

Mundialmente, as intoxicações medicamentosas continuam a ser responsáveis por uma morbilidade e mortalidade significativa, sendo então consideradas um sério problema de saúde pública. Dentro da vasta ciência da toxicologia, destaca-se o relevante ramo da toxicologia clínica que visa a investigação e diagnóstico destas intoxicações, tal como o seu impacto na saúde humana, daí requerer a contribuição de clínicos experientes nesta área.

Tendo em consideração os medicamentos como principais agentes responsáveis por muitas intoxicações, torna-se pertinente compreender a variação da sua exposição. Através da análise realizada dos dados obtidos verificou-se que, tanto em Portugal como em Espanha, os fármacos com ação no SNC são geralmente encontrados nas intoxicações. Na maioria destas estavam implicados fármacos como os analgésicos e antipiréticos, responsáveis pela diminuição de complicações associadas à dor, na melhoria da qualidade de vida e da morbilidade. O ácido acetilsalicílico, o ibuprofeno e o paracetamol são as substâncias prioritárias quanto às intoxicações por analgésicos, não só pela sua facilidade de acesso e consumo pelos portugueses como pelo seu impacto na saúde e no meio ambiente.

A presente monografia tinha como objetivo inicial analisar a variação das intoxicações pelos analgésicos eleitos nos últimos três anos em Portugal. Contudo, devido à dificuldade de acesso aos dados necessários não foi possível tirar as devidas conclusões. Optou-se então por realizar uma comparação entre os dados epidemiológicos de Portugal e Espanha no ano de 2015, uma vez que não se encontravam disponíveis dados mais recentes no Instituto Nacional de Toxicologia e Ciencias Forenses. Desta comparação verificou-se a concordância entre estes países relativamente à distribuição das intoxicações por género e por faixa etária, onde o sexo feminino e as crianças apresentam maior incidência nas *overdoses*. Apesar das intoxicações acidentais ocorrerem frequentemente nestes países, as voluntárias tendem a ser mais frequentes em Portugal do que em Espanha. Quanto à via de administração, a via oral continua a predominar não só nestes dois países, como mundialmente. Foi possível verificar a similaridade quanto ao local de exposição, onde o ambiente doméstico continua a ser o local primordial, pelos diversos fatores de risco que este apresenta.

Reconhecido o impacto das intoxicações por analgésicos como um sério problema de saúde, o farmacêutico, privilegiado pela sua capacidade de intervir em áreas relacionadas com a gestão e a otimização da terapêutica, apresenta um papel fundamental na prevenção destas intoxicações. A implementação de estratégias preventivas pelo farmacêutico deve ser direcionada, concreta e sistematizada, tendo como objetivo a identificação do uso inadequado dos medicamentos que possa induzir hospitalizações evitáveis.

Em suma, dada a relevância deste tema, torna-se necessário o encorajamento e desenvolvimento de estudos epidemiológicos relativos a Portugal, permitindo assim a implementação de protocolos de abordagem de indivíduos intoxicados e de estratégias preventivas de intoxicações.

11. Bibliografia:

- A Farmácia Comunitária -Ordem dos Farmacêuticos. (n.d.). [Consultado a 12 outubro 2017], Disponível em <http://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>
- Allegaert, K., & van den Anker, J. N. (2017). Perinatal and neonatal use of paracetamol for pain relief. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 6–11. <http://doi.org/10.1016/j.siny.2017.07.006>
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. (A. (VA), Ed.) (5ª Edição).
- ARSLVT. (2016). *Relatório trimestral- Análise Global do Consumo de Medicamentos Faturados em Regime de Ambulatório*. Disponível em http://www.arslvt.min-saude.pt/uploads/document/file/2589/Relat_rio_jan-jun_2016.pdf
- Azab, S. M. S., Hirshon, J. M., Hayes, B. D., El-setouhy, M., Gordon, S., Sakr, M. L., ... Arabia, S. (2017). HHS Public Access, 54(1), 20–26. <http://doi.org/10.3109/15563650.2015.1112014>.Epidemiology
- Azevedo, F. A. De. (2010). A Toxicologia e o Futuro. *Revista Intertox de Toxicologia, Risco Ambiental E Sociedade*, 3, 4–17.
- Bateman, D. N. (2016). Paracetamol (acetaminophen). *Medicine*, 44(3), 190–192. <http://doi.org/10.1016/j.mpmed.2015.12.014>
- Bertolini, A., Ferrari, A., Ottani, A., Guerzoni, S., Tacchi, R., & Leone, S. (2006). Paracetamol: New vistas of an old drug. *CNS Drug Reviews*, 12(3–4), 250–275. <http://doi.org/10.1111/j.1527-3458.2006.00250.x>
- Boelsterli, U. A. (2003). *Mechanistic Toxicology: The Molecular Basis of How Chemicals Disrupt Biological Targets*. Taylor & Francis. Disponível em <http://books.google.com/books?hl=en&lr=&id=lyFpIWrlH1MC&oi=fnd&pg=PA1&dq=Mechanistic+toxicology+:+the+molecular+basis+of+how+chemicals+disrupt+biological+targets&ots=2yBeUKp6u5&sig=AsHnQBSg7IoeqZb2yuf4qPwSVdw%5Cnhttp://www.worldcat.org/oclc/53003932>

- Brunton, L. L., Chabner, B. A., & Knollmann, B. C. (2011). *The pharmacological Basis of Therapeutics. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*.
- Budnitz, D. S., Lovegrove, M. C., & Crosby, A. E. (2011). Emergency Department Visits for Overdoses of Acetaminophen-Containing Products. *AMEPRE*, 40(6), 585–592. <http://doi.org/10.1016/j.amepre.2011.02.026>
- Bushra, R., & Aslam, N. (2010). An overview of clinical pharmacology of Ibuprofen. *Oman Medical Journal*, 25(3), 155–1661. <http://doi.org/10.5001/omj.2010.49>
- Cairney, D. G., Beckwith, H. K. S., Al-Hourani, K., Eddleston, M., Bateman, D. N., & Dear, J. W. (2016). Plasma paracetamol concentration at hospital presentation has a dose-dependent relationship with liver injury despite prompt treatment with intravenous acetylcysteine. *Clinical Toxicology*, 54(5), 405–410. <http://doi.org/10.3109/15563650.2016.1159309>
- Caramona, M., Esteves, A. P., Gonçalves, J., Macedo, T., Mendonça, J., Osswald, W., ... Teixeira, A. A. (2012). *Prontuário Terapêutico - 11. Prontuário Terapêutico*. <http://doi.org/10.1007/s13398-014-0173-7.2>
- CAS, Chemical Abstracts Service. (2017). [Consultado a 20 junho 2017], Disponível em <https://www.cas.org/>
- Castanyer-Puig, B., Barceló-Martín, B., Puiguriguer-Ferrando, J., Rovira-Illamola, M., Soy-Muner, D., & Nogué-Xarau, S. (2007). Interés clínico de la semivida de eliminación del paracetamol como complemento al nomograma de Rumack en la valoración de la intoxicación por paracetamol. *Medicina Clínica*, 129(13), 501–503. <http://doi.org/10.1157/13111374>
- CIAV. (2017). Intoxicações por Medicamentos são o principal motivo de contacto com o CIAV - INEM. [Consultado a 10 outubro 2017], Disponível em <http://www.inem.pt/2017/10/04/intoxicacoes-por-medicamentos-sao-o-principal-motivo-de-contato-com-o-ciav/>
- CIAV - INEM. (2017). [Consultado a 20 junho 2017], Disponível em <http://www.inem.pt/category/servicos/centro-de-informacao-antivenenos/>

- CODU, & INEM. (2017). *Relatório Anual CODU 2016*. Disponível em <http://www.inem.pt/wp-content/uploads/2017/06/CODU-16.pdf>
- Coen, M. (2015). Metabolic phenotyping applied to pre-clinical and clinical studies of acetaminophen metabolism and hepatotoxicity. *Drug Metabolism Reviews*, 47(1), 29–44. <http://doi.org/10.3109/03602532.2014.982865>
- Diallo, T., Hami, H., Maiga, A., Coulibaly, B., Maiga, D., & Mokhtari, A. (2013). Épidémiologie et facteurs de risque des intoxications volontaires au Mali. *Santé Publique*, 25, 359–366.
- Diener, H.-C., Lampl, C., Reimnitz, P., & Voelker, M. (2006). Aspirin in the treatment of acute migraine attacks. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 6(4), 563–573. <http://doi.org/10.1586/14737175.6.4.563>
- Diretiva 2013/39/UE do Parlamento Europeu e do Conselho. (2013). *Jornal Oficial Da União Europeia*, 1–17.
- Doat, S., Cénée, S., Trétarre, B., Rebillard, X., Lamy, P.-J., Bringer, J.-P., ... Menegaux, F. (2017). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and prostate cancer risk: results from the EPICAP study. *Cancer Medicine*, 1–10. <http://doi.org/10.1002/cam4.1186>
- Donroe, J. H., & Tetrault, J. M. (2017). Recognizing and Caring for the Intoxicated Patient in an Outpatient Clinic. *Medical Clinics of North America*, 101(3), 573–586. <http://doi.org/10.1016/j.mcna.2016.12.012>
- Félix, A. M. T. (2007). *Fichas Toxicológicas. Departamento de Saúde Pública e Planejamento da ARSCentro*.
- Figueiredo, I. V., Castel-Branco, M., Fernandez-Llimós, F., & Caramona, M. (2014). O Farmacêutico clínico - A evidência da sua intervenção. *Boletim Do Cim*, 1,2,3,4.
- Finkelstein, Y., EM, M., Hollands, S., & al, et. (2015). Risk of suicide following deliberate self-poisoning. *JAMA Psychiatry*, 72(6), 570–575. Disponível em <http://dx.doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.3188>
- García, N. P., Lores, O. F., Fuentes, D. P., Martínez, D. T., Hernandez, J. B., & Páez, L.

- (2014). Allergy & Therapy Reduction of Hepatotoxicity Induced by Acetaminophen Overdoses in a Mouse Model of Inflammation Induced by Freund's Adjuvants, 5(4). <http://doi.org/10.4172/2155-6121.1000183>
- Gedela, M., Weltman, N., Chavvakula, N., Carpenter, P., & Sturm, T. (2017). Atrial Fibrillation Induced by Carbon Monoxide Poisoning and Successful Treatment with Hyperbaric Oxygen. *South Dakota Medicine*, (70(7)), 319–321.
- Gheshlaghi, F., & Yaraghi, M. (2013). Acute Poisoning in Children ; a Population Study in Isfahan , Iran , 2008-2010, 23(2), 189–193.
- Graham, G. G., Davies, M. J., Day, R. O., Mohamudally, A., & Scott, K. F. (2013). The modern pharmacology of paracetamol: Therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings. *Inflammopharmacology*, 21(3), 201–232. <http://doi.org/10.1007/s10787-013-0172-x>
- Guzman, J. A. (2012). *Carbon Monoxide Poisoning. Critical Care Clinics* (Vol. 28). <http://doi.org/10.1016/j.ccc.2012.07.007>
- Hebbes, C. (2016). Non-opioid analgesics. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine*, 17(9), 469–472. <http://doi.org/10.1016/j.mpaic.2016.06.013>
- Hernández, M., González, M. ., Guzmán, C., Chaulon, M. G., Donis, M., Cobar, S., ... Rivera, C. (2016). Drug intoxications reported by the Laboratory of Toxicology of the Department of Toxicology of the University of San Carlos of Guatemala from 2011 to 2015. *Toxicology Letters* 259S, 247. <http://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.toxlet.2016.07.593>
- Hodgman, M. J., & Garrard, A. R. (2012). A Review of Acetaminophen Poisoning. *Critical Care Clinics*, 28(4), 499–516. <http://doi.org/10.1016/j.ccc.2012.07.006>
- Hunter, L. J., Wood, D. M., & Dargan, P. I. (2011). The patterns of toxicity and management of acute nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) overdose. *Open Access Emergency Medicine*, 3, 39–48. <http://doi.org/10.2147/OAEM.S22795>
- INEM, & CODU. (2016). *Relatório Anual CODU 2015*. Disponível em

- <http://www.inem.pt/wp-content/uploads/2017/05/05-CODU-15.pdf>
- Infarmed. (2006). Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos, 191–211. Disponível em <http://www.infarmed.pt/formulario/formulario.pdf>
- Infarmed. (2008). Folheto Informativo: Ácido acetilsalicílico 100. Disponível em http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=639&tipo_doc=fi
- Infarmed. (2013). Folheto Informativo: Ibuprofeno Generis 400mg, 8. Disponível em http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=37118&tipo_doc=fi
- Infarmed. (2014). *Folheto Informativo: Informação para o utilizador- Paracetamol*. Disponível em http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=57034&tipo_doc=fi
- Infarmed. (2016a). *Monitorização mensal do consumo de medicamentos no ambulatório do SNS*. Infarmed. Disponível em <http://www.infarmed.pt/documents/15786/1182536/novembro+2016/4282e287-cfd6-4e4c-9d70-b920a164c4ce?version=1.4>
- Infarmed. (2016b). *Resumo das características do medicamento*. Disponível em http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=593221&tipo_doc=rcm
- Infarmed. (2017a). Paracetamol- Folheto Informativo: Informação Para O Utilizador, 1–6. Disponível em http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=10459&tipo_doc=fi
- Infarmed. (2017b). Transparência — Despesa de Medicamentos por Grupo Farmacoterapêutico. [Consultado a 15 outubro 2017], Disponível em https://transparencia.sns.gov.pt/explore/dataset/dispensa-de-medicamentos-por-grupo-farmacoterapeutico/analyze/?sort=tempo&refine.grupo_terapeutico=Sistema+nerv

oso+central&refine=tempo=2017&dataChart=eyJxdWVyaWVzIjpbeyJjaGFydHMi
Olt7InR5cGUiOiJsaW5lIiwiaWZnV

Instituto Nacional de Estatística, I. . (2017). *Causas de morte 2015*. Lisboa. Disponível em www.ine.pt

Jones, A. L., & Dargan, P. I. (2016). Poisoning: Overview and Statistics. *Encyclopedia of Forensic and Legal Medicine*, 3, 1–9. <http://doi.org/10.1016/B978-0-12-800034-2.00311-6>

Jozwiak-Bebenista, M., & Nowak, J. Z. (2014). Paracetamol: Mechanism of action, applications and safety concern. *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research*, 71(1), 11–23.

Kalsi, S. S., Wood, D. M., Waring, W. S., & Dargan, P. I. (2011). Does cytochrome P450 liver isoenzyme induction increase the risk of liver toxicity after paracetamol overdose? *Open Access Emergency Medicine*, 3(September), 69–76. <http://doi.org/10.2147/OAEM.S24962>

Kawahara, K., Hohjoh, H., Inazumi, T., Tsuchiya, S., Sugimoto, Y., & Cadavid, A. P. (2015). Prostaglandin E2-induced inflammation: Relevance of prostaglandin e receptors. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular and Cell Biology of Lipids*, 8(4), 414–421. <http://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00261>

Klaassen, C. D., & Watkins III, J. B. (2012). *Fundamentos em Toxicologia*. (AMGH Editora Ltda, Ed.) (2ª). Porto.

Klassen, C. D. (Ed.). (2013). *Casarett & Doull's Toxicology the basic science of Poisons* (8ª Edição). New York: Mc Graw-Hill Education.

Koppen, A., Riel, A. Van, Vries, I. De, & Meulenbelt, J. (2014). Recommendations for the paracetamol treatment nomogram and side effects of N-acetylcysteine, (5), 251–257.

Lacy, C. F., Armstrong, L. L., Goldman, M. P., & Lance, Le. L. (Eds.). (2004). *Drug Information Handbook International: With Canadian and International Drug Monographs*. United States: Lexi-Comp.

- Lamb, T., Selvarajah, L. R., Mohamed, F., Jayamanne, S., Gawarammana, I., Mostafa, A., ... Eddleston, M. (2016). High lethality and minimal variation after acute self-poisoning with carbamate insecticides in Sri Lanka – implications for global suicide prevention. *Clinical Toxicology*, 54(8), 624–631. <http://doi.org/10.1080/15563650.2016.1187735>
- Levine, M., Khurana, A., & Ruha, A. M. (2010). Polyuria, Acidosis, and Coma Following Massive Ibuprofen Ingestion. *Journal of Medical Toxicology*, 6(3), 315–317. <http://doi.org/10.1007/s13181-010-0076-8>
- Levine, M., Stellpflug, S., Pizon, A. F., Traub, S., Vohra, R., Wiegand, T., ... Thomas, S. (2017). Estimating the impact of adopting the revised United Kingdom acetaminophen treatment nomogram in the U.S. population. *Clinical Toxicology*, 55(6), 569–572. <http://doi.org/10.1080/15563650.2017.1291945>
- Marshall, B. D. L., Krieger, M. S., Yedinak, J. L., Ogera, P., Banerjee, P., Alexander-Scott, N. E., ... Green, T. C. (2017). Epidemiology of fentanyl-involved drug overdose deaths: A geospatial retrospective study in Rhode Island, USA. *The International Journal on Drug Policy*, 300(0), 2003–2011. <http://doi.org/10.1016/j.drugpo.2017.05.029>
- Maxwell, S. R. J. (2016). Pharmacodynamics for the prescriber. *Medicine (United Kingdom)*, 44(7), 401–406. <http://doi.org/10.1016/j.mpmmed.2016.04.008>
- Mbarouk, G. S., Sawe, H. R., Mfinanga, J. A., Stein, J., Levin, S., Mwafongo, V., ... Olson, K. R. (2017). Patients with acute poisoning presenting to an urban emergency department of a tertiary hospital in Tanzania. *BMC Research Notes*, 10(1), 482. <http://doi.org/10.1186/s13104-017-2807-2>
- McCabe, D. J., & Lu, J. J. (2017). The association of hemodialysis and survival in intubated salicylate-poisoned patients. *American Journal of Emergency Medicine*, 35(6), 899–903. <http://doi.org/10.1016/j.ajem.2017.04.017>
- Mcgill, M. R., Jaeschke, H., & City, K. (2015). to Patients, 10(7), 1005–1017. <http://doi.org/10.1517/17425255.2014.920823>.Mechanistic
- Mendes, A. P. (2015). Uso seguro de paracetamol. *Epublicação CIM*, 33(360).

- Moriarty, C., & Carroll, W. (2016). Ibuprofen in paediatrics: pharmacology, prescribing and controversies. *Archives of Disease in Childhood - Education & Practice Edition*, 101(6), 327–330. <http://doi.org/10.1136/archdischild-2014-307288>
- Mowry, J. B., Spyker, D. A., Brooks, D. E., McMillan, N., & Schauben, J. L. (2015). 2014 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 32nd Annual Report. *Clinical Toxicology*, 53(10), 962–1147. <http://doi.org/10.3109/15563650.2015.1102927>
- Mowry, J. B., Spyker, D., Brooks, D., Zimmerman, A., & Schauben, J. (2016). 2015 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 33rd Annual Report. *Clinical Toxicology*, 54, 924–1109. <http://doi.org/10.1080/15563650.2016.1245421>
- Mund, M. E., Gyo, C., Brüggmann, D., Quarcoo, D., & Groneberg, D. A. (2016). Acetylsalicylic acid as a potential pediatric health hazard: legislative aspects concerning accidental intoxications in the European Union. *Journal of Occupational Medicine and Toxicology (London, England)*, 11, 32. <http://doi.org/10.1186/s12995-016-0118-5>
- Onyeka, I. N., Basnet, S., Beynon, C. M., Tihihonen, J., Föhr, J., Kauhanen, J., ... Dart, R. C. (2017). Association between routes of drug administration and all-cause mortality among drug users. *Journal of Substance Use*, 21(6), 559–565. <http://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2017.01.039>
- Ordem dos Farmacêuticos. (1998). Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos, 1–9.
- Ordem dos Farmacêuticos. (2016). *Recomendações da Ordem dos Farmacêuticos para o Uso Responsável do Medicamento*. Disponível em http://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/recomendacoes_urm_1857166372593e89f0ef2c6.pdf
- Paíga, P., Santos, L. H. M. L. M., Ramos, S., Jorge, S., Silva, J. G., & Delerue-Matos, C. (2016). Presence of pharmaceuticals in the Lis river (Portugal): Sources, fate and seasonal variation. *Science of the Total Environment*, 573, 164–177. <http://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.08.089>

- Pediatría, O. L. A. D. E., Mintegi, S., Esparza, M. J., González, J. C., Rubio, B., Sánchez, F., ... Pediatría, D. (2015). Recomendaciones sobre la prevención de intoxicaciones, (xx), 1–5. <http://doi.org/10.1016/j.anpedi.2015.01.003>
- Pereira, M. P. T., Silva, L. J. G., Lino, C. M., Meisel, L. M., & Pena, A. (2016). Chemosphere Assessing environmental risk of pharmaceuticals in Portugal: An approach for the selection of the Portuguese monitoring stations in line with Directive 2013 / 39 / EU, 144, 2507–2515. <http://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2015.10.100>
- Portal do Instituto Nacional de Estatística. (2017). [Consultado a 28 junho 2017], Disponível em https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpgid=ine_main&xpid=INE&xlang=pt
- Raffa, R. B., Pergolizzi, J. V., Taylor, R., Decker, J. F., & Patrick, J. T. (2014). Acetaminophen (paracetamol) oral absorption and clinical influences. *Pain Practice: The Official Journal of World Institute of Pain*, 14(7), 668–677. <http://doi.org/10.1111/papr.12130>
- Rana, M. V., Bonasera, L. K., & Bordelon, G. J. (2017). Pharmacologic Considerations of Anesthetic Agents in Geriatric Patients. *Anesthesiology Clinics*, 35(2), 259–271. <http://doi.org/10.1016/j.anclin.2017.01.011>
- Raymundo, M. D. M. (2015). *Memoria INTCF*. Retrieved from https://www.administraciondejusticia.gob.es/paj/PA_WebApp_SGNTJ_NPAJ/descarga/MEMORIA_INTCF_2015.pdf?idFile=2486f6d0-1c77-48e5-8d64-d26e47e1b582
- Reichl, F. X., & Ritter, L. (2011). *Illustrated Handbook of Toxicology* (1st ed.).
- Roberts, S. M., James, R. C., & Williams, P. L. (Eds.). (2015). *Principles of Toxicology* (3^a). John Wiley & Sons.
- Rodrigues, A. P., Marques, S., Pina, N., Sousa-uva, M., & Matias-dias, C. (2015). Departamento de Epidemiologia – Instituto Nacional de Saúde; 2 Agrupamento de Centros de Saúde Dão Lafões 1.

- Salgado, R., Noronha, J. P., Oehmen, A., Carvalho, G., & Reis, M. A. M. (2010). Analysis of 65 pharmaceuticals and personal care products in 5 wastewater treatment plants in Portugal using a simplified analytical methodology. <http://doi.org/10.2166/wst.2010.985>
- Sandilands, E., & Bateman, D. N. (2008). CME Poisons analgesics, 8(1).
- Santos, E., Villa, A., Garnier, R., Dufayet, L., & Langrand, J. (2017). Surveillance and Analysis of Occupational Carbon Monoxide Poisoning in the Paris Region. *Annals of Work Exposures and Health*, 61(8), 986–993. <http://doi.org/https://doi.org/10.1093/annweh/wxx063>
- Saúde, D.-G. da. (2016). *A saúde dos portugueses 2016*. (D.-G. da Saúde, Ed.). Lisboa. Disponível em [https://comum.rcaap.pt/bitstream/10400.26/18278/1/A Saúde dos Portugueses 2016.pdf](https://comum.rcaap.pt/bitstream/10400.26/18278/1/A_Saude_dos_Portugueses_2016.pdf)
- Sharma, C. V., & Mehta, V. (2014). Paracetamol: Mechanisms and updates. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care and Pain*, 14(4), 153–158. <http://doi.org/10.1093/bjaceaccp/mkt049>
- Shin, D., Lee, S. J., Ha, Y. M., Choi, Y. S., Kim, J. W., Park, S. R., & Park, M. K. (2017). Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation according to absorption differences in three formulations of ibuprofen. *Drug Design, Development and Therapy*, 11, 135–141. <http://doi.org/10.2147/DDDT.S121633>
- Shively, R. M., Hoffman, R. S., & Manini, A. F. (2017). Response to Juurlink letter: comment on Shively et al. “Acute salicylate poisoning: risk factors for severe outcome.” *Clinical Toxicology*, 55(6), 610–610. <http://doi.org/10.1080/15563650.2017.1296155>
- Shrot, S., Poretti, A., Tucker, E. W., Soares, B. P., & Huisman, T. A. (2017). Acute brain injury following illicit drug abuse in adolescent and young adult patients: spectrum of neuroimaging findings. *The Neuroradiology Journal*, 30(2), 144–150. <http://doi.org/10.1177/1971400917691994>
- Simón, A. (2016). Medicamentos em pediatria (II). *Centro de Informação Do Medicamento*, 11–13. Disponível em

- http://www.ordemfarmaceuticos.pt/xFiles/scContentDeployer_pt/docs/articleFile2097.pdf
- Smyth, E. M., & FitzGerald, G. a. (2012). *Basic and clinical Pharmacology. Basic and clinical Pharmacology*.
- Sun, E. C., Dixit, A., Humphreys, K., Darnall, B. D., Baker, L. C., & Mackey, S. (2017). Association between concurrent use of prescription opioids and benzodiazepines and overdose: retrospective analysis. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 356, j760. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28292769>
- Terms, F. (2016). Accidental Poisoning in Childhood Accidental Poisoning 1n Childhood, 5481(July). <http://doi.org/10.1080/00325481.1965.11695583>
- Thim, T., Krarup, N. H. V., Grove, E. L., Rohde, C. V., & Lofgren, B. (2012). Initial assessment and treatment with the Airway, Breathing, Circulation, Disability, Exposure (ABCDE) approach. *International Journal of General Medicine*, 5, 117–121. <http://doi.org/10.2147/IJGM.S28478>
- Thomas, S. H. L. (2012). Developing and delivering clinical toxicology in the UK National Health Service. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 73(6), 878–883. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04229.x>
- Toft, S., Horwitz, H., & Dalhoff, K. P. (2017). Long-term mortality after poisoning with antipsychotics. *Clinical Toxicology*, 55(4), 267–274. <http://doi.org/http://dx.doi.org/10.1080/15563650.2017.1284328>
- Vale, A. (2016). Salicylates, 199–200. <http://doi.org/10.1016/j.mpmed.2015.12.013>
- Vale, A., & Bradberry, S. (2015). Poisoning: introduction. *Medicine*, 44(2), 75. <http://doi.org/10.1016/j.mpmed.2015.11.006>
- WHO- Poisons centres. (2016). [Consultado a 22 junho 2017], Disponível em <http://www.who.int/ipcs/poisons/centre/en/>
- WHO | International Programme on Chemical Safety. (2017). [Consultado a 22 junho 2017], Disponível em <http://www.who.int/ipcs/en/>

WHO | Poisoning Prevention and Management. (2016). [Consultado a 22 junho 2017], Disponível em <http://www.who.int/ipcs/poisons/en/>

WHO | Substance abuse. (2016). [Consultado a 1 julho 2017], Disponível em http://www.who.int/topics/substance_abuse/en/

WHO | World directory of poisons centres. (2016). *WHO*. Disponível em http://www.who.int/gho/phe/chemical_safety/poisons_centres_text/en/

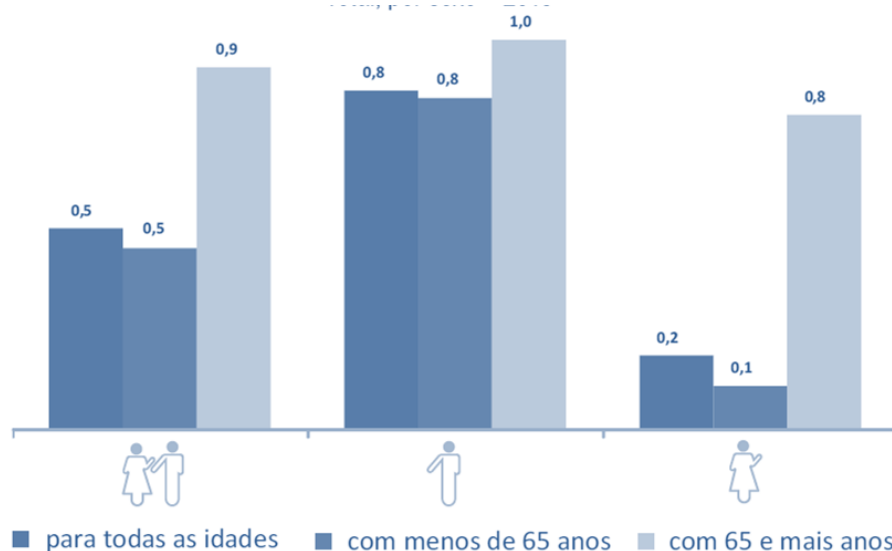
WHO | World Health Organization. (2017). *WHO*. Disponível em <http://www.who.int/en/>

Williams, H., Jones, S., Wood, K., Scott, R. A. H., Eddleston, M., Thomas, S. H. L., ... Vale, J. A. (2014). Reported toxicity in 1486 liquid detergent capsule exposures to the UK National Poisons Information Service 2009–2012, including their ophthalmic and CNS effects. *Clinical Toxicology*, 52(2), 136–140. <http://doi.org/10.3109/15563650.2013.855315>

Zamir, Q., & Nadeem, A. (2016). Non-steroidal anti-inflammatory drugs vs. Paracetamol: drug availability, patients' preference and knowledge of toxicity. *Journal of Ayub Medical College, Abbottabad : JAMC*, 28(4), 746–749. Disponível em from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28586618>

12. Anexos

Anexo 1 - Taxas de mortalidade padronizadas por envenenamento acidental em 2015 - total, por sexo (por 100 000 habitantes)



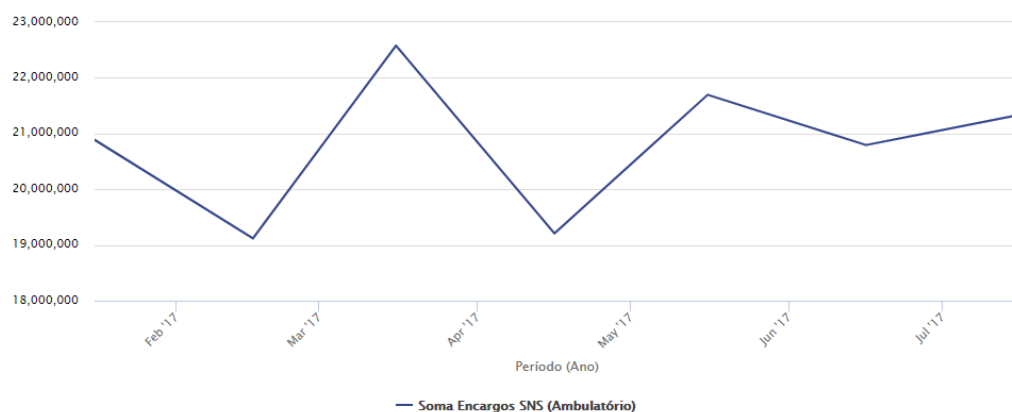
Fonte: (Instituto Nacional de Estatística, 2017)

Anexo 2 - Substâncias químicas que são eliminadas por diurese forçada, hemodiálise e por múltiplas doses de carvão ativado

| Diurese forçada (alcalinização da urina) | Hemodiálise | Carvão ativado |
|--|---|--|
| Isoniazida Metotrexato Primidona Antibióticos quinolona Salicilatos | Álcool Antibióticos Ácido bórico Ácido fólico Isoniazidas Cetoprofeno Lítio Metformina Fenobarbital Salicilatos Teofilina Tiocianatos Ácido valpróico | Acetaminofeno/paracetamol Carbamazepinas Dapsona Digoxina Digitálicos Metotrexato Fenobarbital Fenitoína Salicilatos Teofilina Ácido valpróico Benzodiazepinas (diazepam) Ciclosporina Bupropiom Piroxicam |

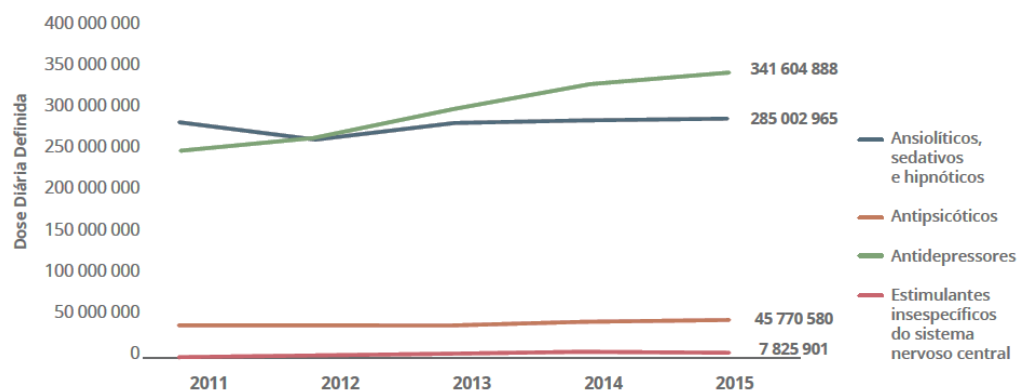
Adaptado de: (Lacy, Armstrong, Goldman, & Lance, 2004)

Anexo 3 - Somatório das despesas de medicamentos por grupo terapêutico (SNC) no ambulatório em 2017



Fonte: (Infarmed, 2017b)

Anexo 4 - Evolução do consumo psicofármacos em DDD, Portugal Continental, de 2011 a 2015



Fonte: (Saúde, 2016)

Anexo 5 - Posologia de BZD para o tratamento de convulsões em crianças e adultos

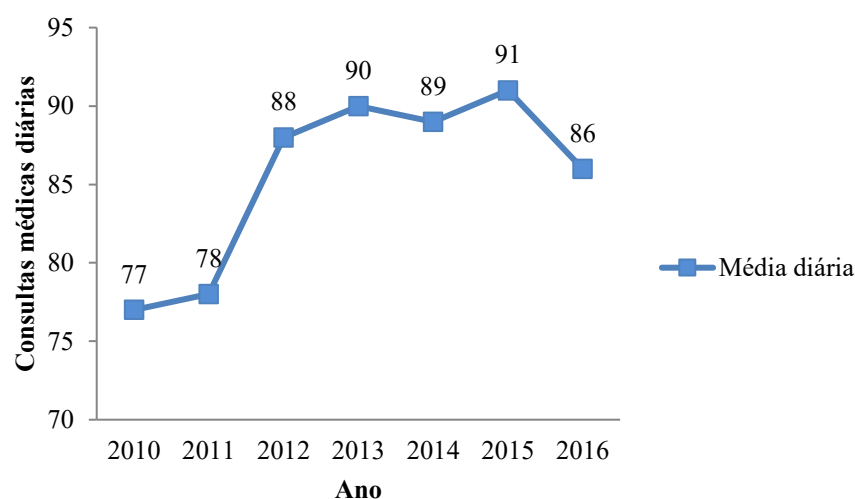
| Posologia | | |
|-----------|----------|---------------|
| Diazepam | Crianças | 0,1-0,3 mg/kg |
| | Adultos | 10-20 mg |
| Lorazepam | Crianças | 0,1mg/kg |
| | Adultos | 4mg |

Fonte: Hunter et al., 2011

Anexo 6 - Interações medicamentosas com paracetamol:

| Medicamento | Interação medicamentosa |
|--|---|
| Metoclopramida (substâncias que ↑ esvaziamento gástrico) | Absorção do paracetamol ↑ |
| Agentes colinérgicos e opióides (↓ esvaziamento gástrico) | Absorção do paracetamol ↓ |
| Colestiramina (Resina permuta iónica) | Absorção do paracetamol ↓ (<1h após administração) |
| Carbamazepina, fenitoína, barbitúricos, isoniazida (substâncias indutoras de enzimas) | ↑ Risco de toxicidade do paracetamol |
| Probenecida (utilizada no tratamento da gota) | ↓ Metabolismo do paracetamol (considerar redução da sua dose) |
| Salicilamida (analgésico e antipirético) | Prolongamento de semi-vida de eliminação do paracetamol |
| Anticoagulantes orais | Pequenas alterações de INR |
| Cloranfenicol | Uso concomitante pode ↑ [Cloranfenicol] |

Adaptado de (Sharma & Mehta, 2014) e de (Infarmed, 2017a)

Anexo 7 - Média diária de consultas médicas em Portugal desde 2010

Fonte: (CODU & INEM, 2017; INEM & CODU, 2016)

Anexo 8 - Variação mensal do total de chamadas em Portugal no ano 2016

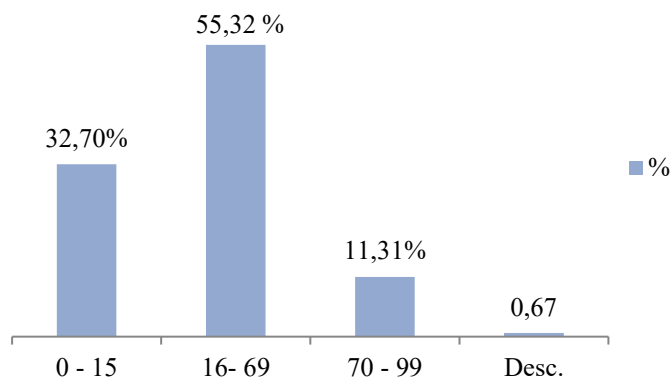
| Mês | Total de chamadas |
|------------------|--------------------------|
| Janeiro | 2 914 |
| Fevereiro | 2 587 |
| Março | 2 642 |
| Abril | 2 686 |
| Mai | 2 803 |
| Junho | 2 747 |
| Julho | 2 769 |
| Agosto | 2 768 |
| Setembro | 2 556 |
| Outubro | 2 601 |
| Novembro | 2 303 |
| Dezembro | 2 246 |

Anexo 9 - Distribuição das intoxicações por faixa etária e por género em Portugal no ano 2016

| Idade | Masculino | Feminino | Total | % |
|---------|-----------|----------|-------|------|
| 0-1 | 369 | 348 | 717 | 2,9 |
| 2-4 | 2846 | 2534 | 5380 | 21,9 |
| 5-9 | 361 | 504 | 865 | 3,5 |
| 10-15 | 590 | 466 | 1056 | 4,3 |
| 16 - 19 | 355 | 688 | 1043 | 4,3 |
| 20 - 29 | 865 | 1328 | 2193 | 8,9 |
| 30 - 39 | 914 | 1559 | 2473 | 10,1 |
| 40 - 49 | 1086 | 2164 | 3250 | 13,3 |
| 50 - 59 | 829 | 1878 | 2707 | 11,0 |
| 60 - 69 | 617 | 1280 | 1897 | 7,7 |
| 70 - 79 | 585 | 1038 | 1623 | 6,6 |
| 80 - 99 | 411 | 739 | 1150 | 4,7 |
| Desc. | 63 | 102 | 165 | 0,7 |

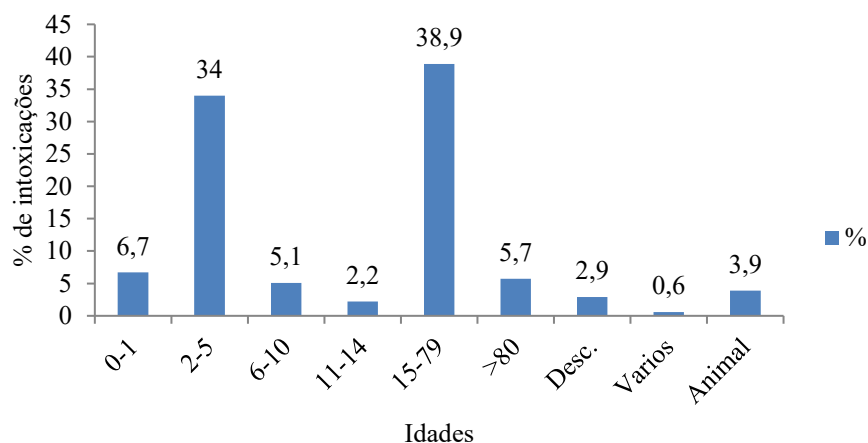
Fonte: CIAV

Anexo 10 - Intoxicações por segmentos etários em Portugal no ano 2016



Fonte: CIAV

Anexo 11 - Distribuição por idades do intoxicado em Espanha no ano de 2015.



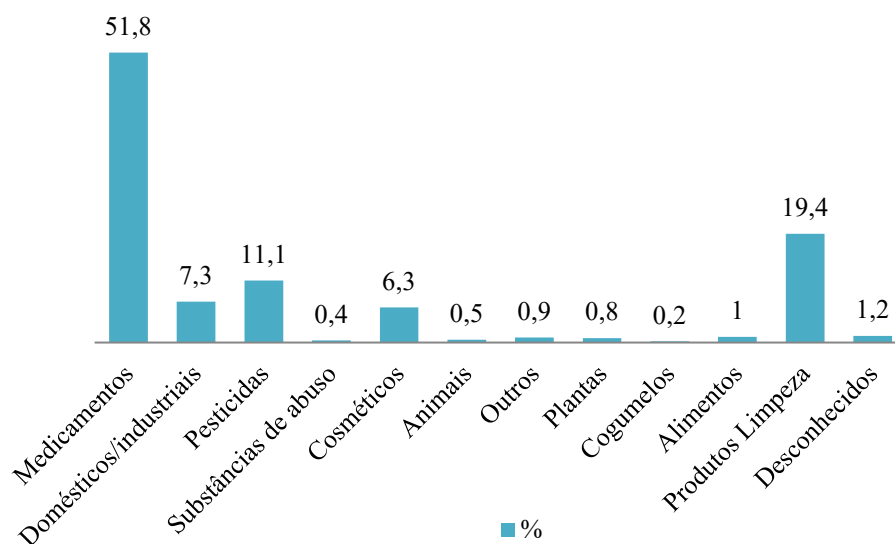
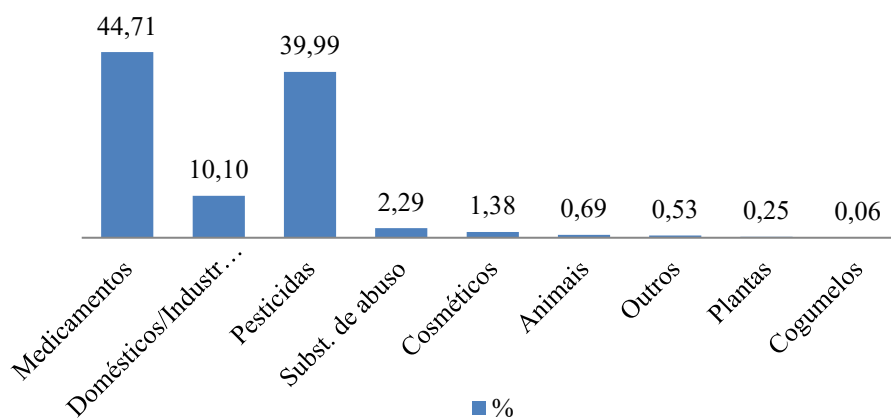
Fonte: Instituto Nacional de Toxicologia e Ciencias Forenses.

Anexo 12 - Vias de administração em Portugal no ano de 2016.

| Via de administração | Adulto | Criança | % |
|-------------------------|--------|---------|------|
| Digestiva | 13904 | 7255 | 83,2 |
| Inalatória | 1289 | 244 | 6,0 |
| Cutânea | 591 | 476 | 4,2 |
| Ocular | 569 | 277 | 3,3 |
| Parentérica | 269 | 25 | 1,2 |
| Picada/mordedura | 231 | 42 | 1,1 |
| Outras | 42 | 175 | 0,9 |
| Desconhecida | 37 | 8 | 0,2 |

Fonte: CIAV

Anexo 13 - Agentes tóxicos em Portugal (cima) e Espanha (baixo), em 2015.



Fonte: CIAV; Instituto Nacional de Toxicologia Ciencias Forenses.

Anexo 14 - Medicamentos envolvidos nas intoxicações em Espanha, 2015

